

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

DENISE JOHNSON CAMPOS

**ALTERAÇÕES NA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA, NO ESTADO NUTRICIONAL
E NOS NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES
SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOÉTICAS
ALOGÊNICO**

**CURITIBA
2009**

DENISE JOHNSON CAMPOS

**ALTERAÇÕES NA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA, NO ESTADO NUTRICIONAL
E NOS NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES
SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOÉTICAS
ALOGÊNICO**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em
Medicina Interna e Ciências da Saúde da Universidade
Federal do Paraná, como requisito parcial para a obtenção
do grau de Mestre em Ciências da Saúde,

Orientador: Professor Doutor César Luiz Boguszewski
Co-orientadora: Doutora Victória Zeghbi Cochenski Borba

CURITIBA

2009

Àqueles que são a razão desta pesquisa: todas as
crianças e adolescentes que bravamente lutam pela cura
através do Transplante de Células Tronco
Hematopoéticas.

AGRADECIMENTOS

Na realização deste projeto adquiri muitos conhecimentos e talvez o mais importante deles tenha sido o aprendizado de que sozinho não se vai longe, que com ajuda de amigos a caminhada é mais fácil e prazerosa. Portanto, deixo meu sincero agradecimento á todos aqueles que direta ou indiretamente me ajudaram nesta caminhada:

A Deus, que me dá forças e a direção a cada dia.

À Dra. Victoria Borba e ao Dr. Cesar Boguszewski pela seriedade, competência e pelo carinho com que conduziram esta orientação.

A todos as crianças e adolescentes e aos seus familiares que voluntariamente aceitaram participar deste estudo.

À Kelly Barba e à Vanessa Leão pela realização das densitometrias. Agradeço ao esmero e ao carinho com que atenderam todas as crianças.

À Dra. Vaneuza Funke, à Dra. Carmem Bonfim, à Dra. Carolina Kulak e à nutricionista Christiane Leite pelo constante incentivo e apoio.

Ao Dr. Sérgio Padilha, Dr. Sérgio Fortier e Rosana Mattioda pela ajuda nas análises estatísticas.

À Dra. Juliana Rojas, pelas avaliações da idade óssea.

Ao Laboratório Diagnósticos da América, pelas dosagens de vitamina D

Às assistentes sociais do STMO, Rosilda, Ielza, Marlene e Lilian, pela ajuda na captação dos pacientes.

À nutricionista Angélica Koerich, que foi essencial na etapa final deste projeto.

A todos os colegas e amigos do SEMPR, do STMO e da Nutrição do HC-UFPR pelo carinho e apoio.

Ao Prof. Márcio Luiz Jokowski, pela revisão do português.

Ao meu noivo Wesley, por todo amor, incentivo, ajuda e compreensão.

À minha mãe, meu exemplo de vida.

"Many of the things we need can wait. The child cannot. Right now is the time his bones are being formed, his blood is being made and his senses are being developed. To him we cannot answer tomorrow. His name is Today."

Gabriela Mistral, 1948

RESUMO

O objetivo desse estudo foi avaliar o impacto do TCTH alogênico na DMO, no estado nutricional e nos níveis séricos de vitamina D, em crianças e adolescentes. Foram avaliados pacientes entre 4 e 20 anos de idade, submetidos ao TCTH alogênico entre agosto de 2006 e setembro de 2008 no Hospital de Clínicas da UFPR e um grupo controle composto por crianças saudáveis. Foram realizadas avaliações antes do TCTH e após 180 dias deste procedimento, sendo que a DMO foi avaliada por densitometria óssea duo energética (DXA) em coluna lombar (CL) e corpo total (CT); o estado nutricional por antropometria e bioimpedância elétrica e o consumo alimentar de cálcio e vitamina D através dos questionários recordatório de 24 horas e frequência de consumo alimentar. Cinquenta pacientes (31 meninos, idade $10,2 \pm 4,1$ anos, IMC $18,1 \pm 3,6$ kg/m²) completaram as duas avaliações, sendo comparados com 25 controles (15 meninos, idade $10,2 \pm 3,8$ anos, IMC $18,6 \pm 4,1$ kg/m²). No pré-TCTH os pacientes apresentaram peso, massa magra, consumo alimentar e DMO semelhantes aos controles. Não obstante, os pacientes apresentaram menores níveis séricos de vitamina D ($25,6 \pm 10,9$ ng/dl vs $31,9 \pm 9,9$ ng/dl; $p < 0,01$), 7 pacientes (14%) e nenhum controle apresentaram baixa DMO para idade. Após 180 dias de TCTH, houve redução significativa da DMO em CT ($0,676 \pm 0,166$ g/cm² para $0,664 \pm 0,176$ g/cm², $p < 0,001$), nos níveis séricos de vitamina D ($25,6 \pm 10,9$ ng/ml para $20,4 \pm 11,4$ ng/ml, $p < 0,05$) e na adequação do consumo alimentar de cálcio ($103 \pm 39\%$ para $89 \pm 46\%$, $p < 0,01$). Vinte e dois pacientes (44%) apresentaram redução na massa magra, 24 (48%) apresentaram perda de peso, sendo 10 (20%) perda de peso grave ($>10\%$). Vinte e quatro pacientes (48%) apresentaram redução na DMO em CL, havendo maior redução entre os pacientes que desenvolveram doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) ou que utilizaram corticóides. O tempo de uso de corticóides, o grau de DECH crônica, os níveis de 25OHD pré-TCTH e a história familiar de osteoporose foram associados à variação na DMO em CL. Já o tempo de uso de corticóides, dose total de corticóides e tipo de TCTH foram associados à variação na massa magra. Conclui-se que houve redução na DMO, piora do estado nutricional e dos níveis séricos de vitamina D após 180 dias de TCTH.

Palavras-chave: Transplante de Células Tronco Hematopoéticas. Densidade Mineral Óssea. Estado Nutricional. Vitamina D.

ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate the impact of the allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) on the bone mineral density (BMD), nutritional status and vitamin D serum levels in children and adolescents. We evaluated patients who were 4 to 20 years old, submitted to HSCT from August 2006 to September 2008 at Hospital de Clínicas – UFPR, and a control group of healthy children. The evaluations were made before the HSCT and 180 days after it. The BMD was evaluated by DXA at the lumbar spine (LS) and whole body (WB), the nutritional status by anthropometry and bioelectrical impedance analysis, and the food intake of calcium and Vitamin D by a 24-hour recall and food frequency questionnaire. Fifty patients (31 boys, $10,2 \pm 4,1$ years old, BMI $18,1 \pm 3,6$ kg/m²) completed both evaluations and were compared to 25 controls (15 boys, $10,2 \pm 3,8$ years old, BMI $18,6 \pm 4,1$ kg/m²). Before HSCT, patients and controls had the same weight, lean mass, food intake and BMD, but patients had lower vitamin D serum level ($25,6 \pm 10,9$ ng/dl vs $31,9 \pm 9,9$ ng/dl; $p < 0,01$) and 7 patients (14%) and no controls had low BMD for the age. After the HSCT, we found a significant decrease in WB BMD (from $0,676 \pm 0,166$ g/cm² to $0,664 \pm 0,176$ g/cm², $p < 0,001$), in vitamin D serum levels (from $25,6 \pm 10,9$ ng/ml to $20,4 \pm 11,4$ ng/ml, $p < 0,05$) and in the calcium food intake adequacy (from $103 \pm 39\%$ to $89 \pm 46\%$, $p < 0,01$). Twenty two patients (44%) had a reduction in lean body mass, 24 (48%) had a reduction in weight and 10 (20%) had a severe weight loss ($>10\%$). Twenty four patients (48%) had a reduction in LS BMD and there was a greater reduction on patients with graft versus host disease (GVHD) and on patients who had taken corticoid. The period of corticoid use, the chronic GVHD severity, the pre HSCT vitamin D serum levels and the osteoporosis family history were associated with the LB BMD variation. Nevertheless, the period of corticoid use, the total corticoid dose and the HSCT type were associated with the lean mass variation. We concluded that there was a reduction in BMD and in vitamin D serum levels, in addition to worst in nutritional status after HSCT.

Key words: Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Bone Mineral Density. Nutritional Status. Vitamin D.

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 -	DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES CONFORME ESCORE Z DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM COLUNA LOMBAR NO PRÉ-TCTH	30
GRÁFICO 2 -	DISTRIBUIÇÃO DOS CONTROLES CONFORME ESCORE Z DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM COLUNA LOMBAR	30
GRÁFICO 3 -	NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D NOS PACIENTES E CONTROLES	31
GRÁFICO 4 -	REDUÇÃO DE PESO E MASSA MAGRA APÓS 180 DIAS DE TCTH	32
GRÁFICO 5 -	PREVALÊNCIA DE PERDA DE PESO E MASSA MAGRA SUPERIOR A 5% EM PACIENTES COM E SEM DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO (DECH)	33
GRÁFICO 6 -	PREVALÊNCIA DE PERDA DE PESO E MASSA MAGRA SUPERIOR A 5% EM PACIENTES QUE UTILIZARAM OU NÃO CORTICÓIDES APÓS O TCTH	33
GRÁFICO 7 -	PREVALÊNCIA DE CONSUMO ALIMENTAR INADEQUADO DE CÁLCIO E VITAMINA D (<85% DA IDR) NO PRÉ E PÓS-TCTH	34
GRÁFICO 8 -	DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES CONFORME ESCORE Z DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM COLUNA LOMBAR APÓS 180 DIAS DE TCTH	35
GRÁFICO 9 -	DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES CONFORME ALTERAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM COLUNA LOMBAR	36
GRÁFICO 10 -	VARIAÇÃO NA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM COLUNA LOMBAR (CL) E CORPO TOTAL (CT) EM PACIENTES COM E SEM DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO (DECH)	37
GRÁFICO 11 -	VARIAÇÃO NA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA (DMO) EM COLUNA LOMBAR E CORPO TOTAL EM PACIENTES COM E SEM USO DE CORTICÓIDE APÓS TCTH	37
GRÁFICO 12 -	NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D ANTES E APÓS O TCTH.	38

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E AVALIAÇÃO NUTRICIONAL DOS PACIENTES E DO GRUPO CONTROLE.	28
TABELA 2 -	COMPARAÇÃO DA AVALIAÇÃO NUTRICIONAL NO PRÉ E PÓS-TCTH	31
TABELA 3 -	PREVALÊNCIA DE BAIXO PESO (Z ESCORE < - 1 DP), BAIXA ESTATURA (Z ESCORE < -1 DP) E BAIXO IMC PARA IDADE (Z ESCORE < -2 DP) NO PRÉ E PÓS-TCTH	32
TABELA 4 -	DENSIDADE MINERAL ÓSSEA (DMO) E CONTEÚDO MINERAL ÓSSEO (CMO) EM COLUNA LOMBAR (CL) E EM CORPO TOTAL (CT) E ESCORE Z DA DMO E DENSIDADE MINERAL ÓSSEA APARENTE (DMOA) EM CL DOS PACIENTES ANTES E APÓS TCTH	35
TABELA 5 -	PREVALÊNCIA DE INSUFICIÊNCIA (21-30 ng/dl), DEFICIÊNCIA (10-20 ng/dl) E DEFICIÊNCIA GRAVE (0-9 ng/dl) DE VITAMINA D ANTES E APÓS TCTH	38
TABELA 6 -	EXAMES BIOQUÍMICOS NO PRÉ E PÓS-TCTH	39
TABELA 7 -	REGRESSÃO LINEAR MÚLTIPLA PARA ANÁLISE DE FATORES DETERMINANTES DAS ALTERAÇÕES NA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA (DMO) EM COLUNA LOMBAR (CL) E CORPO TOTAL (CT) E DA MASSA MAGRA	40

LISTA DE SIGLAS

BIA	- Bioimpedância elétrica
CL	- Coluna Lombar
CMO	- Conteúdo Mineral Ósseo
CT	- Corpo Total
DECH	- Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro
DMO	- Densidade Mineral Ósseo
DP	- Desvio Padrão
DXA	- Densitometria por dupla emissão de Raios x
GH	- Hormônio do Crescimento
HC-UFPR	- Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
IDR	- Ingestão Diária Recomendada
IMC	- Índice de Massa Corporal
PTH	- Paratormônio
SEMPR	- Serviço de Endocrinologia e Metabologia do HC-UFPR
TCTH	- Transplante de Células Tronco Hematopoéticas
25OHD	- 25 hidroxivitamina D

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 JUSTIFICATIVA	12
2 OBJETIVOS	13
2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO	13
2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	13
3 REVISÃO DE LITERATURA	14
3.1 TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOÉTICAS (TCTH)	14
3.2 ALTERAÇÕES NUTRICIONAIS NO TCTH	16
3.3 AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL	16
3.4 VITAMINA D E TCTH	17
3.5 MASSA ÓSSEA E TCTH	18
4 PACIENTES E MÉTODOS	22
4.1 AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL	22
4.2 AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA	23
4.3 AVALIAÇÃO DO CONSUMO ALIMENTAR	25
4.4 DOSAGEM SÉRICA DE VITAMINA D	25
4.5 HÁBITOS DE VIDA	25
4.6 EXAMES COMPLEMENTARES E MEDICAÇÕES.....	26
4.7 GRUPO CONTROLE	26
4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA	27
5 RESULTADOS	28
5.1 CARACTERÍSTICAS DO GRUPO DE ESTUDO E DO GRUPO CONTROLE	28
5.2 AVALIAÇÃO PRÉ-TCTH vs GRUPO CONTROLE	30
5.3 AVALIAÇÃO COMPARATIVA PRÉ E PÓS-TCTH	32
5.4 EXAMES BIOQUÍMICOS	39
5.5 CORRELAÇÕES	40
6 DISCUSSÃO	42
7 CONCLUSÕES	46
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
APÊNDICES	53
ANEXOS	61

1 INTRODUÇÃO

O transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH) é um procedimento indicado para o tratamento de doenças que resultam em falência medular irreversível, de etiologia maligna ou benigna. Com o avanço do conhecimento científico tem havido crescimento no número de pacientes transplantados e no tempo de sobrevida livre de doença e, como consequência, um maior número de pacientes com complicações secundárias ao TCTH. Estas complicações influenciam na qualidade de vida, especialmente em decorrência da desnutrição e da redução na densidade mineral óssea (DMO) com consequente aumento no risco de fraturas (SAVANI, *et al.*, 2007; KASTE, *et al.*, 2004).

A perda de massa óssea após o TCTH pode ocorrer devido ao uso de corticóides, diminuição da atividade física, menor exposição solar, redução da massa corporal magra ou deficiência de vitamina D. A vitamina D é necessária para o desenvolvimento e manutenção do tecido ósseo e frequentemente encontra-se reduzida após o TCTH (KREUTZ, *et al.*, 2004). O comprometimento da massa óssea pode ser observado tanto precocemente nos primeiros meses após o procedimento como detectado tardiamente até 10 anos após o TCTH (STERN, *et al.*, 2001; KASTE, *et al.*, 2004). Entretanto, esta alteração tem sido melhor documentada em adultos, sendo ainda pouco estudada em crianças e adolescentes. Existem apenas quatro estudos que avaliaram a DMO através de densitometria óssea em crianças submetidas ao TCTH, totalizando 257 pacientes, e apenas em um deles a DMO foi avaliada antes do TCTH para fins de comparação com dados após o procedimento (BHATIA, *et al.*, 1998; NYSOM, *et al.*, 2000; PETRYK, *et al.*, 2006, CARPENTER, *et al.*, 2007).

As queixas de baixo apetite, alterações de paladar, boca seca e cansaço podem persistir por até um ano pós-TCTH levando à redução no consumo alimentar e consequente perda de peso (IESTRA, *et al.*, 2002). O tratamento e as complicações pós-TCTH exercem importante efeito negativo na massa corporal magra. A terapia de imunossupressão pode levar a alterações no metabolismo músculo esquelético e o uso de corticóides promove atrofia muscular pelo aumento no catabolismo protéico e pela redução na síntese protéica (KYLE, *et al.*, 2005).

Crianças e adolescentes encontram-se em fase de crescimento, adquirindo massa muscular e óssea, cujos valores máximos serão atingidos entre 20 e 30 anos de idade. O pico de massa óssea obtido na fase de desenvolvimento somático está inversamente relacionado ao risco de fraturas na vida adulta que, por sua vez, está associado à alta morbi-mortalidade (KASTE, *et al.*, 2004; DEEG, *et al.*, 1995). Além disto, o consumo de cálcio da infância e adolescência está associado à saúde óssea na vida adulta (KALKWARF, 2007). Por sua vez, a desnutrição na infância leva ao comprometimento no desenvolvimento, atraso no crescimento linear e prejuízos na cognição, sendo que a desnutrição também está associada ao maior risco de morte precoce após o TCTH (MARTORELL, 1999; MUSCARITOLI, *et al.*, 2002).

1.1 JUSTIFICATIVA

A Unidade de Metabolismo Ósseo do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (SEMPR) desenvolve uma linha de pesquisa de avaliação de causas secundárias de osteoporose e deficiência de vitamina D em diferentes populações, como usuários de drogas anticonvulsivantes (KULAK *et al.*, 2007), crianças com hipotireoidismo congênito (CARDOSO, 2006), portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (FRANCO, 2007), portadores de doenças inflamatórias intestinais (LORA, *et al.*, 2005) e hipopituitarismo (LACERDA, 2007).

O presente estudo faz parte desta linha de pesquisa e foi delineado visando um melhor reconhecimento das alterações no metabolismo mineral ósseo e nos aspectos nutricionais de crianças e adolescentes submetidos ao TCTH, a fim de que medidas preventivas e terapêuticas possam ser instituídas para otimizar o crescimento e o desenvolvimento somático, melhorar a qualidade de vida e até mesmo reduzir os riscos de morte.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO:

- Avaliar o impacto do TCTH alogênico na DMO, no estado nutricional e nos níveis séricos de vitamina D em crianças e adolescentes.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS:

- Avaliar o consumo alimentar de cálcio e de vitamina D antes e após 180 dias do TCTH.
- Avaliar as correlações entre o consumo alimentar e os níveis séricos de vitamina D e a DMO.
- Avaliar as correlações entre a DMO e a doença de base, desenvolvimento de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), tipo de condicionamento, uso de corticóides e estado nutricional.
- Avaliar os fatores de risco associados às mudanças na DMO, estado nutricional e níveis séricos de vitamina D após o TCTH

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOÉTICAS (TCTH)

O TCTH está indicado como tratamento de doenças que resultam em falência medular irreversível, de etiologia maligna ou benigna, tais como leucemias, linfomas, mielodistrofias, anemia aplástica severa e anemia de Fanconi (SCHULTE, *et al.*, 1998). O TCTH consiste de quimioterapia mieloablativa com ou sem irradiação corporal total (condicionamento), seguida por infusões intravenosas de células tronco-hematopoéticas obtidas de medula óssea, sangue periférico, sangue de cordão umbilical e placentário, a fim de restabelecer a função normal da medula óssea (MUSCARITOLI, *et al.*, 2002).

O transplante pode ser de três tipos: (1) Alogênico, quando o doador das células tronco-hematopoéticas pertence à família (aparentado) ou não é familiar (não aparentado); (2) Autogênico ou Autólogo, quando o próprio paciente é o doador; (3) Singênico, quando o doador é um gêmeo idêntico. O transplante alogênico ainda pode ser classificado em compatível ou incompatível, o que se determina através de um antígeno de histocompatibilidade humano, o HLA (STELMATCHUK, *et al.*, 2004).

O prognóstico e sobrevida após o TCTH são determinados por vários fatores, incluindo a histocompatibilidade entre o doador da medula e o receptor, a idade do paciente, a doença de base, o desenvolvimento ou não de complicações relacionadas ao procedimento, a incidência de infecções e a intensidade dos medicamentos imunossupressores utilizados (SCHULTE, *et al.*, 1998).

A administração de altas doses de quimioterapia no condicionamento leva à conseqüências deletérias à anatomia e à integridade funcional do trato gastrointestinal. Com isso, há diminuição no consumo alimentar, diarreia, náuseas, vômitos, redução da absorção de nutrientes e perdas aumentadas de aminoácidos pelo intestino, que podem durar de duas a três semanas após o TCTH (MUSCARITOLI, *et al.*, 2002).

A doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) é uma complicação bastante comum após o transplante alogênico, que ocorre em 30 a 60% dos casos. Caracteriza-se por uma reação imunológica iniciada pelo linfócito T do doador contra os órgãos-alvo do hospedeiro imunossuprimido, sobretudo na pele, intestino, fígado,

boca e pulmão. Ela pode ocorrer de forma aguda entre 10 a 100 dias, ou de forma crônica após 100 dias como é mais comum. A DECH pode levar a *rash* macropapular, hepatite, bronquiolite obliterante, placas liquenóides na mucosa oral e sintomas gastrointestinais como náusea, vômito e diarreia, além do aumento na mortalidade e morbidade devido à própria doença ou ao longo tempo de imunossupressão (BROWNING, *et al.*, 2006).

3.2 ALTERAÇÕES NUTRICIONAIS NO TCTH

Os pacientes com diagnóstico de doenças malignas hematológicas estão normalmente bem nutridos no momento do transplante. Ao contrário, pacientes com diagnósticos de tumores sólidos são freqüentemente desnutridos. O estado nutricional pré-transplante é de fundamental relevância no prognóstico pós-TCTH, sendo que quanto melhor nutrido o paciente estiver, menor o tempo com efeitos colaterais (MUSCARITOLI, *et al.*, 2002).

Os pacientes submetidos à TCTH apresentam déficit na ingestão alimentar desde o período de condicionamento, que se agrava na segunda e terceira semana após o TCTH, quando o consumo alimentar não atinge 27% das recomendações calóricas e protéicas. Como resultado da baixa ingestão alimentar e do estado hipercatabólico é freqüente os pacientes apresentarem balanço nitrogenado negativo e níveis reduzidos de albumina plasmática até a terceira semana após o TCTH (JUSTINO, 2004).

As necessidades nutricionais elevam-se como consequência do estado catabólico induzido pelo condicionamento, pela presença de sepse e pelas complicações como a DECH. O estado nutricional comprometido no período pré-transplante é um fator prognóstico negativo para os resultados do transplante, sendo que pacientes com melhor estado nutricional necessitam de menor tempo para a “pega” do enxerto (HADJIBABAIE, *et al.*, 2008; JUSTINO, 2004). SCHULTE e colaboradores (1998) encontraram perda de peso significativa na alta hospitalar, devido principalmente à perda de massa muscular, tendo concluído que a desnutrição está associada ao maior risco de morte precoce após o TCTH, sendo que os pacientes não recuperaram a condição física um ano após o procedimento.

Pacientes que desenvolvem DECH estão sob maior risco de desnutrição devido ao aumento nos níveis de citocinas pró-inflamatórias, aumento no gasto

energético basal, sintomas gastrointestinais e má absorção de macro e micronutrientes (BROWNING, *et al.*, 2006).

A literatura brasileira é escassa em dados relativos às alterações nutricionais pós-TCTH. Em trabalho anterior realizado retrospectivamente em uma coorte de 41 pacientes adultos submetidos à TCTH no Hospital de Clínicas da UFPR durante o período de 2000 a 2002, observou-se através da antropometria, que a maioria apresentava bom estado nutricional no momento da internação hospitalar. Porém durante o período do internamento a deterioração do estado nutricional foi evidenciada pela redução média de 8% do peso corporal, sendo que 71% dos pacientes sofreram depleção das reservas protéicas. Após 100 dias de TCTH apenas 17 pacientes (41%) haviam recuperado seu peso inicial, 37% ainda apresentavam depleção das reservas energéticas e 71% deles apresentavam depleção das reservas proteicas (CAMPOS & NAGAI, 2004).

3.3 AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL

A avaliação nutricional é de extrema importância para diagnosticar precocemente a desnutrição em pacientes submetidos ao TCTH, bem como para indicar a melhor forma de administração da terapia nutricional, a fim de fornecer o aporte calórico-proteico necessário aos pacientes, lembrando do que descreve TRINTIN (2003): todo paciente portador de uma neoplasia maligna já é classificado como um paciente de risco nutricional, em virtude de todas as alterações metabólicas que a patologia provoca e do tratamento a ela aplicado.

A avaliação geralmente é efetuada através de métodos antropométricos, clínicos, dietéticos e de parâmetros bioquímicos. A antropometria é um método simples, não invasivo e de baixo custo que visa determinar a quantidade e distribuição dos tecidos corpóreos magro e gorduroso (STEVEN & BAUNMGARTNER, 2003). São utilizadas neste método medidas como peso corporal, altura, dobras cutâneas e as circunferências do braço, cintura, quadril etc., as quais representam a somatória dos tecidos ósseos, muscular e adiposo do local examinado. Estas medidas podem ser combinadas com outros métodos para apreciação de volume total do corpo ou como dados acessórios em técnicas de pesquisa (HOFFMAN, *et al.*, 2001).

Outro método para se fazer a avaliação da composição corpórea de um indivíduo é a bioimpedância elétrica (BIA), que pode ser rotineiramente utilizada devido a sua praticidade e baixo custo (NITENBERG & RAYNARD, 2000). É um método não invasivo e rápido para análise dos compartimentos corporais, especialmente da massa isenta de gordura tornando-se um parâmetro importante para se avaliar a depleção de massa magra. A BIA baseia-se na passagem de corrente elétrica de baixa intensidade (500 a 800 μA) e de alta frequência (50 kHz) no organismo humano. Os tecidos magros são altamente condutores de corrente elétrica por conterem grande quantidade de água e eletrólitos (portanto apresentam baixa resistência). Os tecidos gordurosos e os ossos são pobres condutores e oferecem maior resistência (COPPINI & WAITZBERG, 2001).

3.4 VITAMINA D E TCTH

Os níveis de vitaminas, tanto as hidrossolúveis quanto as lipossolúveis, encontram-se alterados nos pacientes submetidos ao TCTH como resultado da baixa ingestão e má absorção. Também, o uso da ciclosporina e radioterapia provocam o aumento das necessidades de vitaminas antioxidantes como a alfa-tocoferol e o betacaroteno. Embora uma fração de micronutrientes seja reposta por infusões de plasma, a má absorção e o aumento das necessidades pelo transplante resultam na deficiência destes, em particular do zinco, o qual está altamente relacionado com a mortalidade pós-TCTH (MUSCARITOLI, *et al.*, 2002).

A vitamina D é necessária para o desenvolvimento e manutenção do tecido ósseo e para manutenção da homeostase normal do cálcio e do fósforo. Sem a ação da vitamina D, apenas 10 a 15% do cálcio ingerido e aproximadamente 60% do fósforo são absorvidos. A deficiência de vitamina D leva ao raquitismo, osteomalácia e hiperparatireoidismo secundário, acelerando a perda de massa óssea. Além disto, evidências recentes têm sugerido o envolvimento dessa vitamina em diversos processos celulares, incluindo efeitos na diferenciação e proliferação celular, na secreção hormonal, no sistema imune e em diversas doenças crônicas não-transmissíveis (McKENNA & FREANEY, 1998; HOLICK, 2007).

Estima-se que 80 a 90% da vitamina D corpórea é sintetizada pela pele através da ação da luz ultravioleta no 7-deidrocolesterol, enquanto os 10 a 20% restantes são adquiridos pela ingestão de alimentos fontes dessa vitamina. A

vitamina D sérica representa a soma da ingestão tanto de vitamina D₂ (ergocalciferol) quanto da vitamina D₃ (colecalciferol) (fontes vegetal e animal respectivamente) e da síntese de vitamina D pela pele. O nível sérico da 25 hidroxivitamina D (25OHD) ou calciferol é um indicador da biodisponibilidade da vitamina D no organismo. Os alimentos fontes de vitamina D são limitados a peixes gordurosos, gema de ovo e laticínios, sendo que a fortificação de alimentos industrializados ainda é pouco comum no Brasil.

A deficiência de vitamina D leva a uma diminuição de cálcio sérico, estimulando a secreção de paratormônio (PTH) para normalização da homeostase do cálcio (LIPS, 2001).

SCHULTE e colaboradores (2000) encontraram baixos níveis de 25OHD em adultos no pré-TCTH (11 ± 9 ng/dl), com redução importante após 28 dias (8 ± 3 ng/dl) apesar de todos os pacientes terem recebido suplementação de vitamina D na nutrição parenteral durante a internação. O estudo de DANIELS e colaboradores (2003) encontrou níveis médios de 25OHD de 26,1 ng/ml entre 15 crianças após 1 a 6 anos de TCTH. KREUTZ e colaboradores (2004) encontraram redução significativa nos níveis séricos da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ e da 25OHD no período de até 10 semanas pós-TCTH alogênico, relacionando esses valores com a evolução para DECH. Já o estudo de AREKAT e colaboradores (2005) mostrou um aumento dramático na DMO após reposição de vitamina D, com normalização de marcadores ósseos bioquímicos pós transplante alogênico em pacientes com hiperparatireoidismo secundário e insuficiência de vitamina D.

A indicação formal de reclusão após o TCTH, evitando toda exposição solar como medida preventiva para a DECH e de novos casos de câncer de pele, propiciam a insuficiência ou deficiência de vitamina D, o que pode ter um papel importante na etiologia das alterações ósseas pós-TCTH.

3.5 MASSA ÓSSEA E TCTH

A mineralização óssea tem início na vida fetal. O ritmo de aumento da massa óssea é alto durante os três primeiros anos de vida, mantendo-se numa velocidade linear até o início da puberdade quando o ritmo se eleva novamente. Após esse período o ganho anual de DMO reduz-se progressivamente até os 21 a 25 anos de idade, quando é atingido o pico de massa óssea, ou seja, o maior valor de massa

óssea obtido durante o crescimento. Após isso, a DMO mantém-se constante até a quarta ou quinta década de vida quando se inicia uma perda fisiológica gradual. A aquisição de um baixo pico de massa óssea parece ser um dos maiores determinantes do risco subsequente de fraturas osteoporóticas (CARDOSO, 2006).

Dentre os fatores de risco para um menor pico de massa óssea, estão incluídos sexo feminino, puberdade tardia, baixa ingestão de nutrientes (cálcio, vitaminas e calorias), baixo peso, consumo excessivo de álcool, tabagismo e baixa atividade física (GILSANZ, *et al.*, 1998).

O peso correlaciona-se positivamente com a massa óssea da coluna vertebral e do fêmur, sendo que adultos obesos tendem a ter valores mais altos de DMO que os magros, provavelmente devido a maior produção periférica de estrogênios no tecido adiposo e pela maior tração dos músculos sobre o osso (KISS, 2002).

A importância das alterações da massa óssea em crianças e adolescentes submetidos ao TCTH está relacionada ao impacto que pode haver sobre o pico de massa óssea e o potencial aumento do risco de fraturas na vida adulta.

A perda de massa óssea frequentemente pode ocorrer mesmo antes do transplante devido ao tipo de tratamento administrado, pela fisiopatologia da doença de base, disfunção gonadal, diminuição da atividade física e da menor exposição solar. A fratura osteoporótica é reconhecida como um problema frequente após transplantes tanto de órgãos sólidos como de medula óssea. A taxa de fraturas entre crianças submetidas ao TCTH nos Estados Unidos é de cerca de 172 para cada 10.000 crianças ao ano e entre crianças saudáveis é de 133 para cada 10.000, sugerindo que a redução na DMO pode trazer consequências clínicas relevantes (CARPENTER, *et al.*, 2007).

Um estudo recente canadense avaliou um grupo de 429 pacientes após 2 a 22 anos de TCTH alogênico e encontrou uma prevalência de 24,4% de osteopenia e osteoporose (ABOU-MOURAD, *et al.*, 2009). O estudo de KASHYAP e colaboradores (2000) avaliou a DMO de pacientes adultos antes e após três, seis e 12 meses do TCTH e encontrou redução mais acentuada após seis meses.

KANANEN e colaboradores (2002) encontraram que nos pacientes sobreviventes após o primeiro ano do transplante, a parada da medicação imunossupressora relacionou-se com a recuperação da massa óssea. Pacientes que não apresentaram recuperação tinham hipogonadismo e deficiência de vitamina D. STERN e colaboradores (2001) concluíram que o peso abaixo de 100% do

considerado ideal foi um fator de risco para menor Escore-Z da DMO em quadril após o TCTH.

Crianças parecem apresentar maiores alterações na DMO pós-TCTH do que em adultos e estas alterações ainda são encontradas mesmo após vários anos de transplante. BATHIA e colaboradores (1998) avaliaram 10 crianças e 13 adultos após 1 a 10 anos de TCTH e encontraram que a DMO no corpo total foi significativamente menor nas crianças (média do Escore-Z -0,05 nas crianças e 0,00 nos adultos).

CARPENTER e colaboradores (2007) avaliaram a DMO em 173 crianças que sobreviveram mais de um ano após TCTH, encontrando osteopenia ou osteoporose em 57% delas. NYSOM e colaboradores (2000) estudaram a DMO em crianças 5 a 22 anos após TCTH por leucemia ou linfoma. Os pacientes apresentaram menor DMO em corpo total do que controles saudáveis e isto foi associado com menor estatura para idade, radioterapia cranial e deficiência de hormônio de crescimento (GH). O estudo conduzido por KASTE e colaboradores (2004) avaliou a DMO em crianças após cinco anos de TCTH através de tomografia computadorizada, encontrando 21% de crianças com baixa DMO para idade e 44% com osteonecrose em joelhos e/ou quadril.

A ingestão de cálcio, que é o mineral mais abundante no osso humano, está relacionada com a DMO. SOYKA e colaboradores (2000) relataram que a ingestão de cálcio era o determinante mais significativo da densidade vertebral e a maioria das crianças com DMO baixa no colo do fêmur e nas vértebras tinha dieta insuficiente em cálcio. KAKLWARF e colaboradores (2003) realizaram um estudo avaliando se a ingestão de cálcio durante a infância e adolescência estava relacionada com a DMO e a incidência de fraturas osteoporóticas na vida adulta. Nas mulheres com mais de 50 anos foi observada associação não-linear entre a ingestão de leite durante a infância e a DMO, e a baixa ingestão durante a infância foi associada a risco duas vezes maior de fraturas.

O Estudo Multicêntrico do Consumo Alimentar de Pré-Escolares, que avaliou o consumo alimentar de 3111 crianças entre 4 e 6 anos em nove cidades brasileiras, revelou que 62% delas tinham um consumo de vitamina D abaixo da recomendação e 57% apresentaram um consumo insuficiente de cálcio (PRIORE, 2009). Crianças submetidas ao TCTH frequentemente apresentam redução na ingestão de macro e micronutrientes em decorrência de sintomas gastrointestinais, alterações

psicológicas e das complicações geradas pelo procedimento. Para reduzir o risco de infecções de origem alimentar os pacientes são orientados a seguir dieta cozida por cerca de três meses após o TCTH, evitando frutas e vegetais crus, carnes mal passadas, iogurtes e laticínios não pasteurizados. Com isto há restrições alimentares que comprometem ainda mais a ingestão de micronutrientes (IESTRA, *et al.*, 2002).

4 PACIENTES E MÉTODOS

Esse estudo teve caráter observacional e prospectivo, envolvendo pacientes submetidos ao TCTH durante o período de agosto de 2006 a setembro de 2008 no Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da UFPR, que obtiveram ou não sucesso no tratamento.

Os critérios de inclusão no estudo foram pacientes submetidos ao TCTH alogênico, de ambos os sexos, com idade entre 4 e 20 anos, independente do diagnóstico de base e que aceitaram participar do estudo. Foram excluídos os pacientes com doenças osteometabólicas prévias ao TCTH ou em situação clínica adversa que dificultasse a realização da densitometria óssea.

Foram avaliados a DMO, os níveis séricos de vitamina D, o estado nutricional e o consumo alimentar de cálcio e vitamina D em um único dia. Essas avaliações foram realizadas comparativamente em dois momentos, de 2 a 7 dias antes do internamento para realização do TCTH e em data próxima a consulta médica de rotina, aproximadamente após 180 dias do procedimento.

O estudo possui registro no BANPESQ sob nº 2006020387 e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas em Seres Humanos do Hospital de Clínicas-UFPR, sob registro nº. 1286.134/2006-09 (Anexo 1). Os pacientes, bem como os pais ou responsáveis pelos pacientes, foram informados sobre os objetivos e procedimentos do estudo, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 1).

4.1 AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL

O estado nutricional foi avaliado pela pesquisadora através de dados antropométricos e de avaliação da composição corporal por bioimpedância. Os dados antropométricos utilizados foram peso e estatura. O peso foi mensurado em balança mecânica tipo plataforma e a estatura com estadiômetro de parede com escala em milímetros. As medidas foram tomadas com o paciente vestindo roupas leves e sem sapatos. Para avaliação do estado nutricional foi calculado o Índice de Massa Corporal (IMC), com a seguinte equação: $IMC = \text{peso (kg)} / \text{altura (m)}^2$.

O peso, a estatura e o IMC foram avaliados através de escores em relação a valores de referência para indivíduos saudáveis do mesmo sexo e da mesma faixa etária (Escore-Z), sendo classificados como “Baixo peso para idade” e “Baixa estatura para idade” quando o Escore-Z foi menor que -1,0 Desvios Padrões (DP) e “Baixo IMC para idade” quando o Escore-Z foi menor que -2,0 DP, conforme preconizado pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2007). Foi calculada a variação de peso, considerando a diferença percentual entre o peso aos 180 dias pós-TCTH em relação ao peso pré-TCTH, sendo considerada uma perda de peso grave quando esta foi superior a 10% (ROMBEAU, *et al*, 1989).

A avaliação por BIA foi realizada com o paciente em decúbito dorsal, com os braços e pernas afastados, na ausência de hidratação endovenosa e febre, sendo utilizado o aparelho de BIA tetrapolar modelo RJL Quantum®. Para o cálculo da massa magra baseado na resistência e reactância obtidos pelo aparelho foram utilizadas as equações de KUSHNER (1992) para crianças de 4 a 10 anos; a equação de HOUTKOOPEL (1992) para crianças de 11 a 18 anos e a equação de LOHMAN (1992) para adolescentes maiores de 18 anos, conforme o Apêndice 3 (equações estas extraídas de HEYWARD & STOLARCZYK, 2000).

4.2 AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA

Foi realizada através de densitometria por dupla emissão de raios-X (DXA) com o aparelho Hologic QDRW 1000, na Unidade de Metabolismo Ósseo do SEMPR, por um único técnico especializado e sob acompanhamento da pesquisadora. A precisão, acurácia e estabilidade do aparelho foram constantemente testadas. O coeficiente de variação neste serviço é igual a 0,46 para coluna lombar e 0,57 para fêmur proximal.

Este é o método mais comumente utilizado para avaliação da DMO em crianças, tendo vantagens em relação a outras técnicas por ser rápido, preciso, seguro, de baixo custo e com exposição mínima à radiação (HOFFMAN, *et al.*, 2000; GORDON, *et al.*, 2008).

As regiões avaliadas foram coluna lombar (CL) e corpo total (CT), conforme avaliação preconizada para crianças e adolescentes (SBDENS, 2008). Foram analisados a densidade mineral óssea (DMO) e o conteúdo mineral ósseo (CMO). A DMO e o CMO da coluna lombar foram obtidos pela média das densidades nas

vértebras L1 a L4. Os resultados da DMO em CL e CT foram expressos em g/cm² e em CL também através de escores em relação a valores de referência para indivíduos saudáveis da mesma faixa etária (Escore-Z), utilizando a base de dados NHANES III. O resultado da DMO em CL foi definido como “Baixa DMO para idade cronológica” quando a criança ou adolescente apresentou Escore-Z menor que -2 DP em CL, conforme as Posições Oficiais da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (SBDENS, 2008).

Para minimizar o efeito do tamanho do esqueleto na interpretação da DXA foi calculada uma estimativa da DMO volumétrica da CL, chamada DMO Aparente (DMOA) com base na DMO e na área da CL, com a seguinte fórmula:

$DMOA = DMO / \sqrt{\text{área}}$, sendo o resultado expresso em g/cm³ (CVIJETIC & KORSIC, 2004; SANTIAGO, *et al.*, 2008). Foi calculada a variação da DMO e da DMOA considerando a diferença percentual entre os valores aos 180 dias pós-TCTH em relação aos valores pré-TCTH. Em dois adolescentes maiores de 18 anos não foi possível a avaliação do corpo total, sendo avaliada apenas a DMO em coluna lombar.

4.3 AVALIAÇÃO DO CONSUMO ALIMENTAR

A avaliação do consumo alimentar foi realizada através da aplicação dos métodos questionário Recordatório de 24 horas e Frequência de Consumo Alimentar Semi-Quantitativo (Apêndice 2). A entrevista foi realizada pela pesquisadora com o paciente acompanhado de um familiar.

O inquérito Recordatório de 24 horas foi baseado nos alimentos e quantidades consumidas no dia anterior à entrevista. Este é o método de escolha quando se quer comparar o consumo de um nutriente com uma recomendação dietética específica, onde se faz necessária a estimativa do consumo absoluto de energia e nutrientes sendo também utilizado para estimar o consumo usual em estudos prospectivos (WILLETT, 1998).

O Inquérito de Frequência de Consumo Alimentar é um método para mensurar o consumo dietético por um longo período e consiste de dois componentes básicos: uma lista de alimentos e uma sequência de respostas em relação à periodicidade onde o entrevistado responderá com qual frequência e em que

quantidade cada alimento é consumido. Esse questionário foi elaborado pela própria pesquisadora com base nos alimentos fontes de cálcio e vitamina D.

Os dados obtidos na avaliação dietética foram calculados através do Software Diet Win® Clínico 2008. Foi avaliada a adequação do consumo de cálcio e vitamina D conforme a Ingestão Diária Recomendada (IDR) adequada para o sexo e idade (IOM, 1997), sendo considerado um consumo adequado quando este foi igual ou superior a 85% da IDR (Apêndice 3).

4.4 DOSAGEM SÉRICA DE VITAMINA D

Os níveis séricos de 25OHD foram dosados por quimioluminescência (kit Liaison, Diasorin®) no Laboratório Álvaro, na cidade de Cascavel-PR. As coletas de sangue foram realizadas pela manhã, em jejum, no Posto de Coleta do Laboratório Central do HC-UFPR para realização de exames bioquímicos sendo que alíquotas de soro foram armazenadas a -20°C para análise posterior ao fim do estudo.

Foi considerado como deficiência grave de vitamina D níveis abaixo de 10 ng/ml, como deficiência níveis entre 10 a 20 ng/ml, insuficiência valores entre 21 e 29 ng/ml, níveis normais valores superiores a 30 ng/ml (HOLICK, 2007).

4.5 HÁBITOS DE VIDA

Os pacientes foram questionados quanto à exposição diária ao sol, utilizando o questionário e a classificação propostos por MAEDA (2006) (Apêndice 4), sendo considerados:

- Baixa exposição solar: menos de três vezes por semana, por período menor que 15 minutos, expondo rosto e braços;
- Média exposição: aqueles que estiverem entre os dois critérios;
- Alta exposição: pelo menos cinco vezes na semana por mais de 30 minutos, expondo face, braços e tórax.

Os pacientes foram questionados também quanto à história de fraturas prévias e história familiar de osteoporose (mãe ou avós com diagnóstico de osteoporose).

4.6 EXAMES COMPLEMENTARES E MEDICAÇÕES

As crianças foram submetidas ao raio-X de mãos e punhos para avaliação da idade óssea antes do TCTH, no Serviço de Radiologia Geral do HC-UFPR. Este foi avaliado conforme os critérios de GREULICH & PYLE (1959) por um único observador. A idade óssea foi comparada a idade cronológica, sendo considerada idade óssea adiantada ou atrasada quanto houve uma diferença maior de 12 meses em relação a idade cronológica.

Foram realizados exames de avaliação bioquímica no Laboratório Central do HC-UFPR, Setor de Bioquímica, sendo dosados cálcio (Método de Arsenazo III), fósforo (Método Ultravioleta), magnésio (Método de Arsenazo III), albumina (Método colorimétrico), fosfatase alcalina (Método PARA - Nitrophenyl Fosfato) e creatinina (Método Cinético Picrato Alcalino - Reação Jaffe). Os valores de referência utilizados foram: cálcio total entre 9 e 10,8 mg/dl, fósforo entre 2,5 e 4,8 mg/dl, magnésio entre 1,8 e 2,6 mg/dl, albumina entre 3,5 e 5,0 g/dl, creatinina entre 0,6 e 1,1 mg/dl, fosfatase alcalina entre 64 e 300 U/L (meninas) e entre 80 e 300 U/L (meninos).

O uso de corticóides sistêmicos foi avaliado através de coleta de dados em prontuário, sendo calculada a dose total utilizada (equivalente a prednisona) no período de 180 dias após o TCTH e o tempo total de uso em dias. Foi também avaliado o tempo de uso de medicações anticonvulsivantes neste período.

4.7 GRUPO CONTROLE

O grupo controle foi constituído de 25 crianças saudáveis selecionadas entre os familiares dos funcionários do HC-UFPR, avaliadas entre outubro de 2008 a março de 2009. As crianças não possuíam doenças ósseas ou renais e não utilizavam drogas que pudessem interferir no metabolismo ósseo.

As crianças foram pareadas com o grupo de pacientes estudados segundo o sexo, a idade, a raça e o IMC, sendo avaliada uma criança controle para cada dois pacientes e aceitas variações de idade de até um ano e de até dois pontos no IMC. Elas foram submetidas às mesmas avaliações que os pacientes, uma única vez, porém por questões éticas não foram realizadas a avaliação da idade óssea e nem

bioquímica. Amostras de sangue foram coletadas no SEMPR, sendo que alíquotas de soro foram armazenadas a -20°C e analisadas posteriormente ao fim do estudo.

Os pais ou responsáveis pelas crianças foram informados sobre os procedimentos do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 5)

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis selecionadas para análise estatística foram inicialmente submetidas aos testes de Shapiro-Wilk e de Kolmogorov-Smirnov, os quais verificaram a suposição de distribuição simétrica (normal) das mesmas. As variáveis de distribuição simétrica são apresentadas como média \pm desvio padrão (DP), enquanto as variáveis assimétricas são apresentadas como mediana, valores mínimo e máximo.

Para comparação de médias foi aplicado o teste t de Student quando a variável apresentava distribuição simétrica e testes não paramétricos quando a variável apresentava distribuição assimétrica. Para variáveis categóricas foram aplicados os testes de Fisher e Qui-Quadrado. Para análise de correlações, foram utilizados os coeficientes de Pearson e Spearman para avaliar a associação entre variáveis contínuas de distribuição simétrica e assimétrica, respectivamente, sendo também realizada análise de regressão linear múltipla.

Para todas as análises, foram utilizados testes bicaudais, com nível de significância mínima de 5%.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS DO GRUPO DE ESTUDO E DO GRUPO CONTROLE

Entre agosto de 2006 e setembro de 2008, 132 pacientes foram submetidos ao TCTH alogênico no HC-UFPR, sendo que 80 tinham entre 4 e 20 anos de idade. Doze pacientes não foram incluídos no estudo devido a recusa em realizar as avaliações propostas ou por apresentarem critérios de exclusão. Foram incluídos no estudo 68 pacientes sendo que 17 (25%) foram a óbito antes do sexto mês pós-TCTH e 1 paciente não realizou a segunda avaliação devido ao seu quadro clínico. O grupo final de estudo consistiu de 50 pacientes [31 meninos, 19 meninas, idade $10,4 \pm 4,6$ anos (5 a 20 anos), IMC $18,1 \pm 3,6$ kg/m²], que completaram as duas avaliações propostas. Os resultados individuais das avaliações realizadas encontram-se no Apêndice 5.

No período pré-TCTH, a exposição solar habitual foi classificada como baixa em 6 pacientes (12%), média em 32 pacientes (64%) e alta em 12 pacientes (24%). Após o TCTH todos os pacientes receberam orientação médica para evitar qualquer exposição solar. Sete pacientes (14%) referiram fratura prévia e 13 (26%) relataram história familiar de osteoporose (mãe ou avós com osteoporose). A idade óssea foi equivalente a cronológica em 32 pacientes (64%), 12 pacientes (24%) apresentaram idade óssea adiantada ($1,8 \pm 0,9$ anos de adiantamento) e 6 pacientes (12%) idade óssea atrasada ($1,5 \pm 0,4$ anos de atraso).

Em relação ao diagnóstico, 40 pacientes (80%) tinham doenças não malignas e 10 (20%) tinham doenças malignas, como pode ser observado na Tabela 1.

O grupo controle foi composto por 25 crianças sendo 15 do sexo masculino e 10 do sexo feminino, com idade média de $10,2 \pm 3,8$ (6 a 18 anos) e IMC médio de $18,6 \pm 4,1$ kg/m².

TABELA 1- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E AVALIAÇÃO NUTRICIONAL DOS PACIENTES E DO GRUPO CONTROLE

VARIÁVEIS	PACIENTES (n=50)	CONTROLES (n=25)	p
Idade (anos)	10,4 ± 4,6	10,2 ± 3,8	NS
Sexo (M:F)	1,6:1	1,5:1	NS
Peso (kg)	35,8 ± 17,1	39,0 ± 18,6	NS
Escore-Z P/I	-0,26 (-3,2 a 2,8)	0,10 (-1,1 a 2,9)	NS
IMC (kg/m ²)	18,1 ± 3,6	18,6 ± 4,1	NS
Escore-Z IMC/I	0,19 (-4,0 a 3,0)	0,28 (-1,0 a 2,5)	NS
Escore-Z E/I	-0,69 (-3,2 a 2,6)	0,25 (-2,2 a 2,2)	<0,01
Massa Magra (Kg)	29,2 ± 14,3	31,7 ± 15,2	NS
Diagnóstico			
Doenças não malignas:	40 (80%)		
Anemia de Fanconi	17 (34%)		
Anemia Aplástica Severa	10 (20%)		
Síndrome de Wiskott Aldrich	5 (10%)		
Adrenoleucodistrofia	5 (10%)		
Mielodisplasia	3 (6%)		
Doenças malignas:	10 (20%)		
Leucemia Linfóide Aguda	5 (10%)		
Leucemia Mielóide Aguda	3 (6%)		
Leucemia Mielóide Crônica	2 (4%)		
Tipo de TCTH			
Alogênico aparentado	25 (50%)		
Alogênico não aparentado	25 (50%)		
Condicionamento			
Sem Radioterapia	41 (82%)		
Com Radioterapia	9 (18%)		

IMC= Índice de Massa Corporal; P/I= Peso para Idade; E/I= Estatura para Idade; IMC/I= IMC para Idade; TCTH= Transplante de Células Tronco Hematopoéticas

Metade dos pacientes foi submetida ao TCTH alogênico aparentado e metade ao TCTH alogênico não aparentado. Em relação ao condicionamento pré-transplante, 12 (24%) receberam ciclofosfamida, 11 (22%) bussulfan, ciclofosfamida e linfoglobulina, 10 (20%) bussulfan e ciclofosfamida, 8 (16%) ciclofosfamida, fludarabina e linfoglobulina, e 9 (18%) utilizaram esquema contendo radioterapia corporal total (RCT), associado com ciclofosfamida e linfoglobulina em 6 casos e com bussulfan em 3 casos. Quarenta e cinco pacientes (90%) receberam imunoprofilaxia para DECH com ciclosporina e metotrexate e cinco pacientes (10%) com ciclosporina e corticóide.

Vinte e dois pacientes (44%) desenvolveram DECH de forma aguda ou crônica. Oito pacientes (16%) utilizaram drogas anticonvulsivantes e 31 pacientes (62%) utilizaram corticóides durante o período de 180 dias após o TCTH, por uma média de 112 ± 46 dias, sendo a dose média cumulativa equivalente a prednisona de $105,0 \pm 63,5$ mg/kg peso corporal ou $0,97 \pm 0,42$ mg/kg/dia.

A mediana do tempo de internamento neste período foi de 36 dias (22 a 137 dias, média 45,4 dias). Quatro pacientes (8%) tiveram falha primária de pega do enxerto, sendo que dois deles realizaram um segundo TCTH no período do estudo.

5.2 AVALIAÇÃO PRÉ-TCTH vs GRUPO CONTROLE

Os pacientes apresentaram idade, peso, massa magra e IMC semelhante ao grupo controle, porém a mediana do Escore-Z de estatura para idade foi significativamente menor do que nos controles ($-0,69$ vs $0,25$ respectivamente; $p < 0,01$) (Tabela 1). A prevalência de baixo peso, baixa estatura e baixo IMC para idade também foi semelhante nos dois grupos.

Os pacientes apresentaram um consumo alimentar de cálcio semelhante ao grupo controle ($1059,5 \pm 373,8$ mg/dia vs $971,9 \pm 441,4$ mg/dia), bem como consumo semelhante de vitamina D ($5,8 \pm 2,8$ µg/dia vs $4,9 \pm 2,4$ µg/dia). Vinte pacientes (40%) e 12 controles (48%) apresentaram um consumo alimentar inadequado de cálcio, 13 pacientes (26%) e 9 controles (36%) apresentaram consumo inadequado de vitamina D, não havendo diferença entre os grupos.

Na avaliação inicial, a DMO em CL nos pacientes foi de $0,676 \pm 0,167$ g/cm², semelhante ao valor encontrado no grupo controle ($0,685 \pm 0,149$ g/cm²), sendo também igual o valor de Escore-Z em CL nos dois grupos (Pacientes: $-0,78$ vs Controles: $-0,58$). A DMO em CT também foi semelhante nos dois grupos, sendo a média de $0,825 \pm 0,129$ g/cm² nos pacientes e de $0,861 \pm 0,136$ g/cm² nos controles. Houve também semelhança do CMO em CL (pacientes: $26,58 \pm 16,35$ g vs controles: $28,93 \pm 15,07$ g) e em CT (pacientes: $1058,56 \pm 615,97$ g vs controles: $1264,11 \pm 721,64$ g). Quando avaliada a DMOA em CL, a média foi $0,113 \pm 0,015$ g/cm³ nos pacientes não havendo diferença para os controles ($0,110 \pm 0,013$ g/cm³).

Porém observou-se que a prevalência de baixa DMO para idade cronológica (Escore-Z < -2 em CL) foi maior nos pacientes do que nos controles, já que 7 pacientes

(14%) e nenhum controle apresentaram baixa DMO para idade ($p=0,05$) (Gráficos 1 e 2).

GRÁFICO 1- DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES CONFORME ESCORE-Z DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM COLUNA LOMBAR NO PRÉ-TCTH

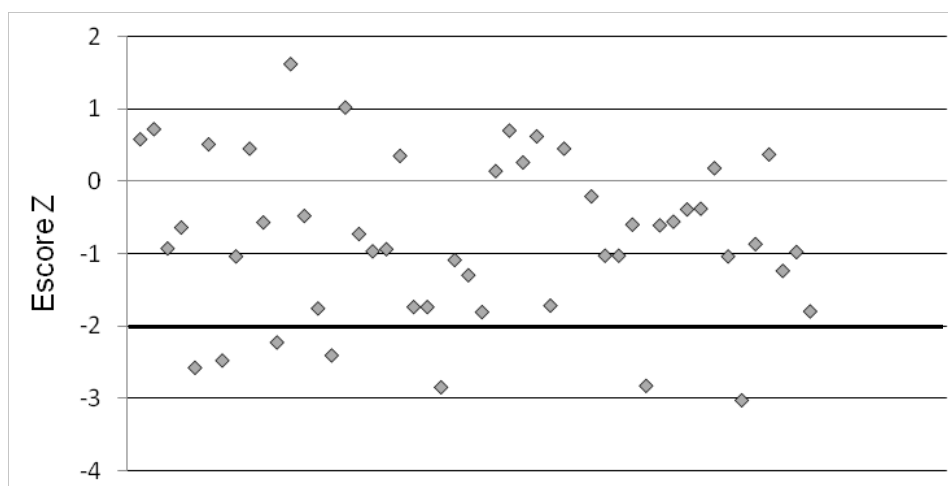
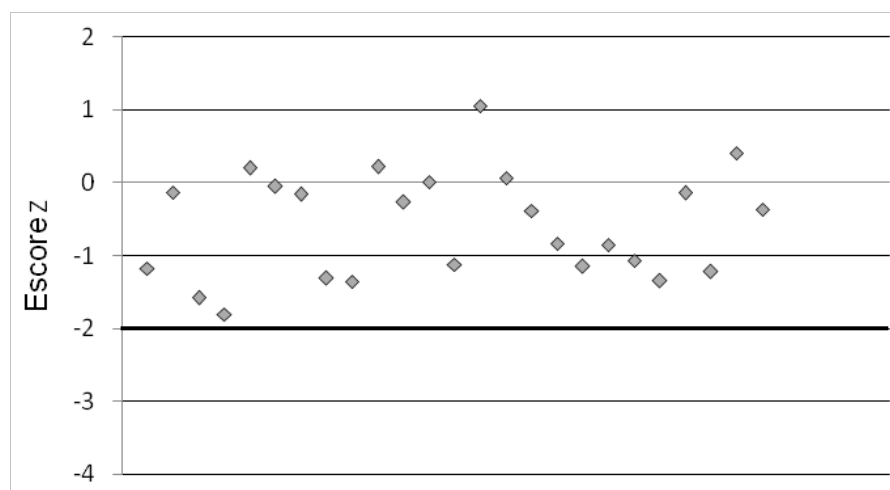
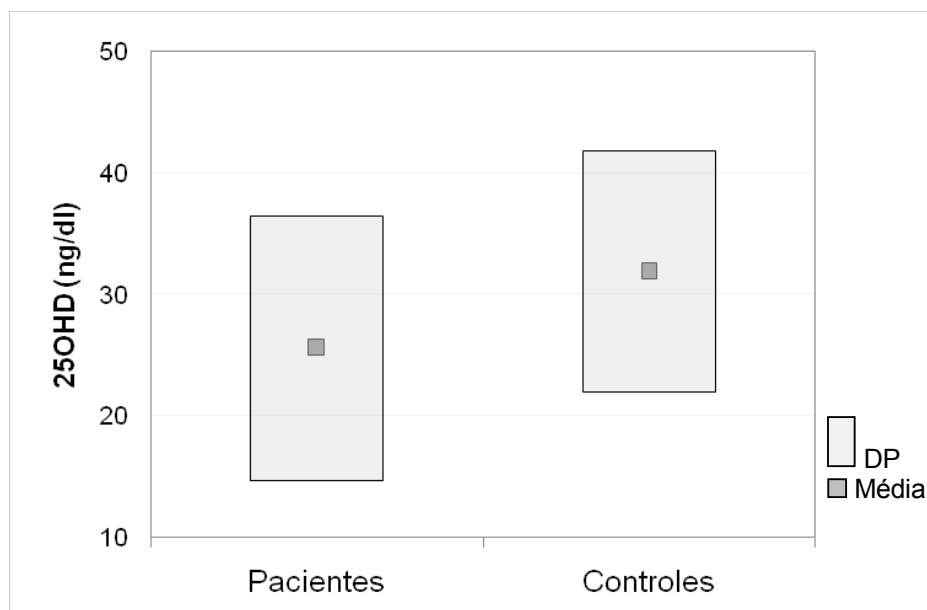


GRÁFICO 2- DISTRIBUIÇÃO DOS CONTROLES CONFORME ESCORE-Z DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM COLUNA LOMBAR



Em relação aos níveis de 25OHD, os pacientes apresentaram menores valores comparados ao grupo controle ($25,6 \pm 10,9$ ng/dl vs $31,9 \pm 9,9$ ng/dl; $p<0,01$) (Gráfico 3). Trinta e três pacientes (66%) e 13 controles (52%) apresentaram níveis de 25OHD abaixo do ideal, não havendo diferença na prevalência de deficiência e insuficiência de 25OHD entre os grupos.

GRÁFICO 3 - NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D NOS PACIENTES E CONTROLES



5.3 AVALIAÇÃO COMPARATIVA PRÉ E PÓS-TCTH

Em relação a avaliação nutricional, após 180 dias de TCTH observou-se redução nos valores de Escores Z de P/I, E/I, e IMC/I (Tabela 2).

TABELA 2 - COMPARAÇÃO DA AVALIAÇÃO NUTRICIONAL NO PRÉ E PÓS TCTH

	Pré-TCTH (n=50)	Após TCTH (n=50)	p
Peso (kg)	35,8 ± 17,1	35,4 ± 16,4	NS
Escore-Z P/I	-0,26 (-3,2 a 2,8)	-0,30 (-3,4 a 2,2)	<0,05
IMC (kg/m ²)	18,1 ± 3,6	17,6 ± 3,6	NS
Escore-Z IMC/I	0,19 (-4,0 a 3,0)	-0,15 (-4,2 a 2,8)	<0,05
Escore-Z E/I	-0,69 (-3,2 a 2,6)	-0,81(-3,5 a 1,8)	0,01
Massa Magra (Kg)	29,2 ± 14,3	29,6 ± 14,6	NS

TCTH= Transplante de Células Tronco Hematopoéticas; P/I= Peso para Idade; E/I= Estatura para Idade; IMC/I= IMC para Idade

Não houve mudança significativa na prevalência de baixo peso e de baixa estatura para idade, porém houve um aumento significativo na prevalência de baixo IMC para idade (de 4% no pré-TCTH para 16% após o TCTH, p=0,05) (Tabela 3).

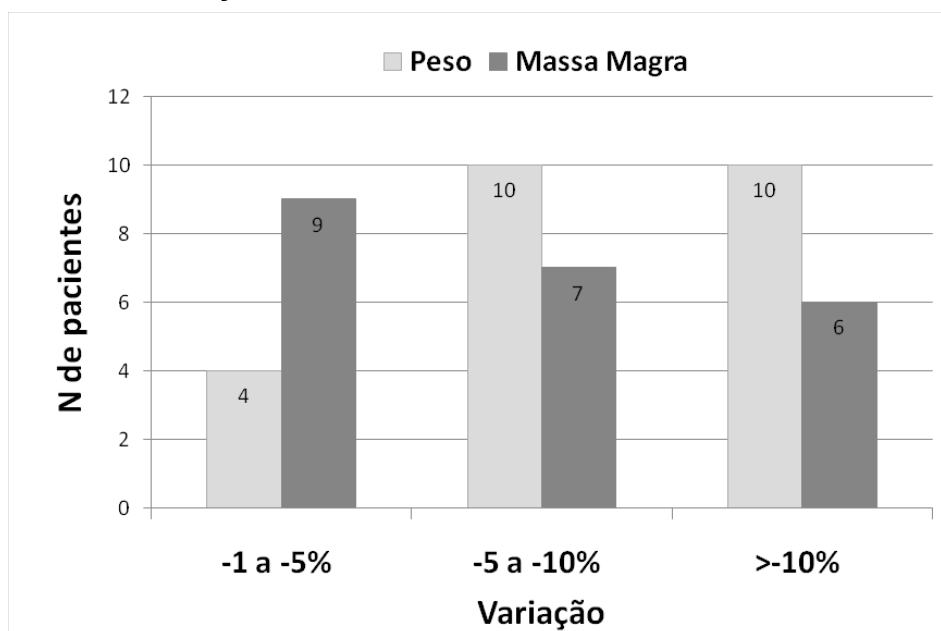
TABELA 3 - PREVALÊNCIA DE BAIXO PESO (Z ESCORE < - 1 DP), BAIXA ESTATURA (Z ESCORE < -1 DP) E BAIXO IMC PARA IDADE (Z ESCORE < -2 DP) NO PRÉ E PÓS-TCTH

	Pré-TCTH (n=50)	Após TCTH (n=50)	p
Baixo P/I	8 (16%)	14 (28%)	NS
Baixa E/I	18 (36%)	20 (40%)	NS
Baixo IMC/I	2 (4%)	8 (16%)	0,05

TCTH= Transplante de Células Tronco Hematopoéticas ; IMC= Índice de Massa Corpora; P/I= Peso para Idade; E/I= Estatura para Idade; IMC/I= IMC para Idade

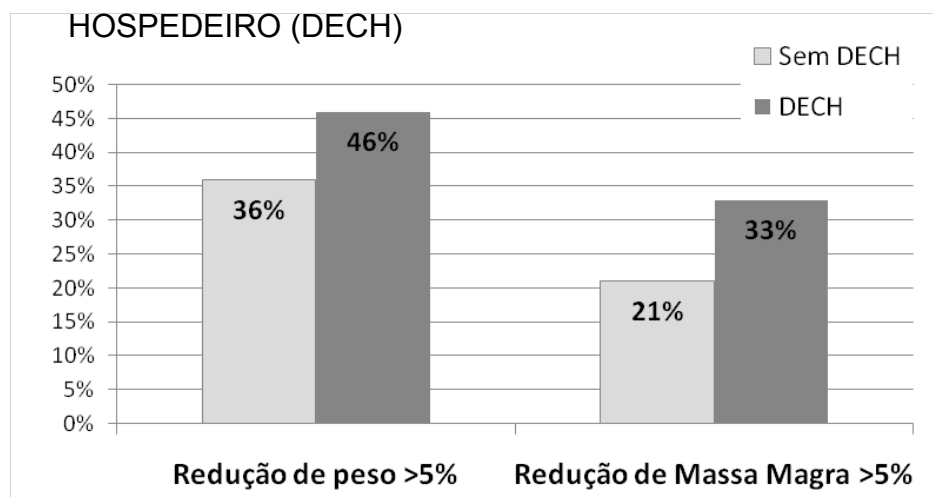
Vinte e quatro pacientes (48%) apresentaram redução de peso e 22 (44%) apresentaram redução na massa magra, sendo que 10 pacientes (20%) tiveram perda de peso grave (maior que 10%) (Gráfico 4). A mediana da variação de peso foi de 0,0% (-36,4% a 24,1%, média 0,1%) e a mediana da variação da massa magra foi de 1,3% (-28,3% a 31,7%, média 2,2%).

GRÁFICO 4 - REDUÇÃO DE PESO E MASSA MAGRA APÓS 180 DIAS DE TCTH



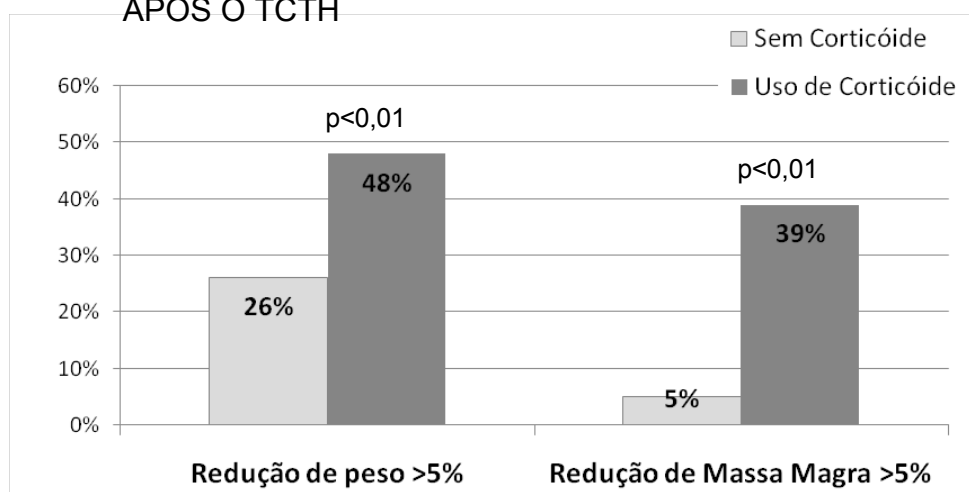
Depois de analisar apenas os pacientes que apresentaram perda de peso superior a 5% ou de perda de massa magra superior a 5%, não foi encontrada diferença entre o grupo que desenvolveu DECH em comparação com aquele que não a desenvolveu (Gráfico 5).

GRÁFICO 5 - PREVALÊNCIA DE PERDA DE PESO E MASSA MAGRA SUPERIOR A 5% EM PACIENTES COM E SEM DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O



Comparando-se os pacientes que utilizaram com aqueles que não utilizaram corticóides, a prevalência de perda de peso superior a 5% e de perda de massa magra superior a 5% foi significativamente maior entre aqueles que utilizaram a medicação após o TCTH (Gráfico 6).

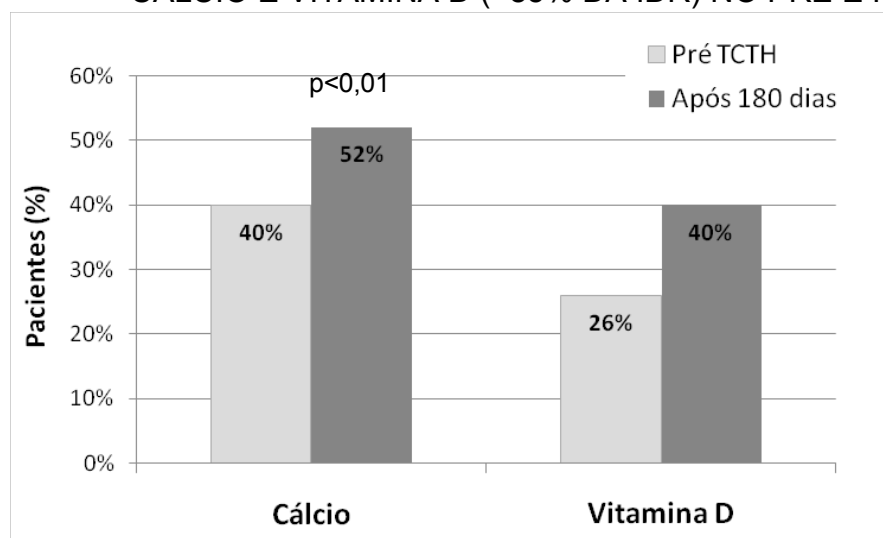
GRÁFICO 6 - PREVALÊNCIA DE PERDA DE PESO E MASSA MAGRA SUPERIOR A 5% EM PACIENTES QUE UTILIZARAM OU NÃO CORTICÓIDES APÓS O TCTH



Em relação ao consumo alimentar, houve uma redução significativa no consumo de cálcio após 180 dias (de $1059,5 \pm 373,8$ mg/dia para $899,3 \pm 421$ mg/dia, $p < 0,01$), e manutenção no consumo de vitamina D (de $5,8 \pm 2,8$ µg/dia para $5,0 \pm 3,4$ µg/dia). A

prevalência de consumo inadequado de cálcio aumentou para 52% após 180 dias (Gráfico 7).

GRÁFICO 7 - PREVELÊNCIA DE CONSUMO ALIMENTAR INADEQUADO DE CÁLCIO E VITAMINA D (<85% DA IDR) NO PRÉ E PÓS-TCTH



A prevalência de consumo alimentar inadequado de cálcio e vitamina D foi semelhante entre os pacientes que desenvolveram ou não DECH (57% e 46% vs 45% e 32% respectivamente).

Em relação à avaliação da DMO, houve redução significativa na DMO em CT, no Escore-Z da DMO em CL e na DMOA em CL após 180 dias de TCTH. O CMO manteve-se nos mesmos valores tanto em CL quanto em CT (Tabela 4).

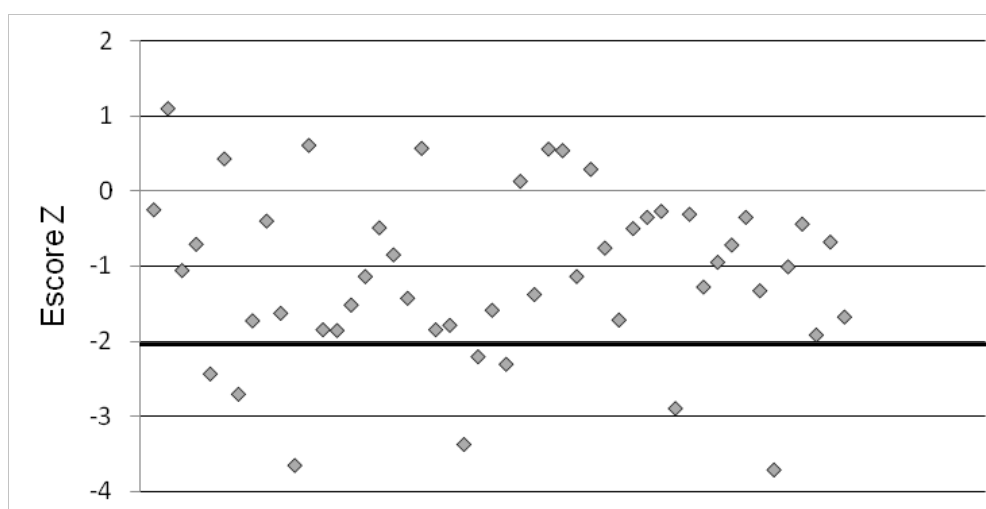
TABELA 4 - DENSIDADE MINERAL ÓSSEA (DMO) E CONTEÚDO MINERAL ÓSSEO (CMO) EM COLUNA LOMBAR (CL) E EM CORPO TOTAL (CT) E ESCORE-Z DA DMO E DENSIDADE MINERAL ÓSSEA APARENTE (DMOA) EM CL DOS PACIENTES ANTES E APÓS TCTH

	Pré-TCTH (n=50)	Após TCTH (n=50)	p
DMO em CL (g/cm ²)	0,676 ± 0,167	0,664 ± 0,176	NS
DMO em CT (g/cm ²)	0,825 ± 0,129	0,813 ± 0,128	0,001
Escore-Z da DMO em CL	-0,78 (-3,02 a 1,63)	-1,12 (-3,73 a 1,12)	<0,001
CMO em CL (g)	26,58 ± 16,35	26,96 ± 16,25	NS
CMO em CT (g)	1058,56 ± 615,97	1060,12 ± 601,1	NS
DMOA em CL (g/cm ³)	0,113 ± 0,015	0,110 ± 0,015	0,01

TCTH= Transplante de Células Tronco Hematopoéticas; CL= Coluna Lombar; CT= Corpo Total

Dos 7 pacientes (14%) que apresentaram baixa DMO para idade cronológica no pré-TCTH, 6 mantiveram o Escore-Z abaixo de -2 e um apresentou melhora deste parâmetro. Aos 180 dias pós-TCTH 8 pacientes (16%) apresentaram baixa DMO para idade cronológica o que foi semelhante a prevalência no pré-TCTH (Gráfico 8).

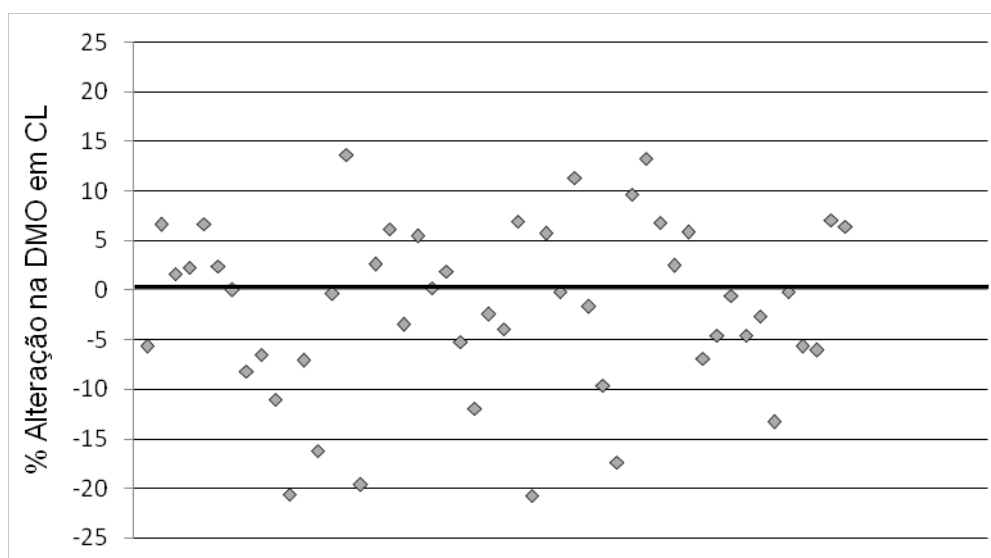
GRÁFICO 8 – DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES CONFORME ESCORE-Z DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM COLUNA LOMBAR APÓS 180 DIAS DE TCTH



A mediana da variação da DMO foi de 0,47% (-20,73% a 13,66%, média -1,83%) em CL e de -1,48% (-8,09% a 6,55%, média -1,40%) em CT. Já a mediana da variação da DMOA em CL foi de -2,44% (-19,36% a 12,42%, média -2,49%).

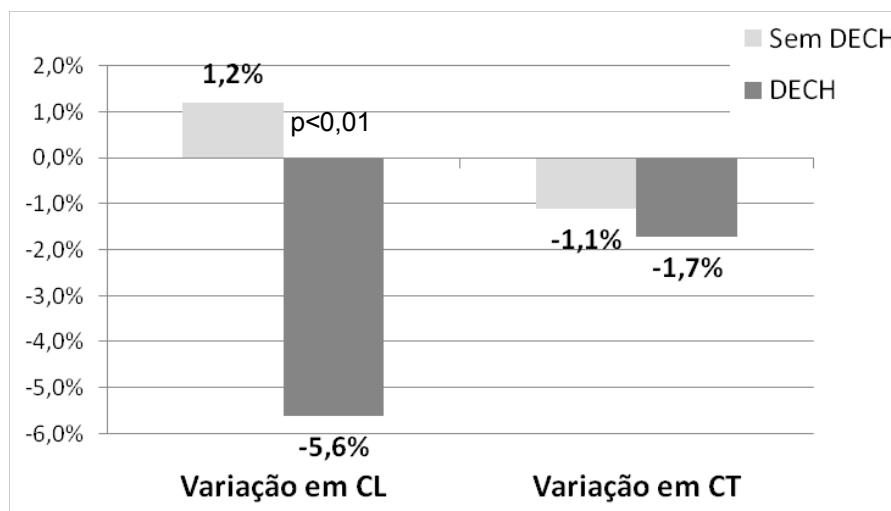
Vinte e seis pacientes (52%) apresentaram ganho na DMO em CL após 180 dias de TCTH (Gráfico 9) e 23 pacientes (44%) apresentaram ganho na DMO em CT. Vinte e quatro pacientes (48%) apresentaram redução na DMO em CL, sendo a perda média $-9,06 \pm 6,0\%$ e 27 pacientes (56%) apresentaram redução média de $-3,3 \pm 1,9\%$ na DMO em CT. Observamos ainda, que 8 pacientes tiveram redução na DMO superior a 10%.

GRÁFICO 9 – DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES CONFORME ALTERAÇÃO NA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM COLUNA LOMBAR



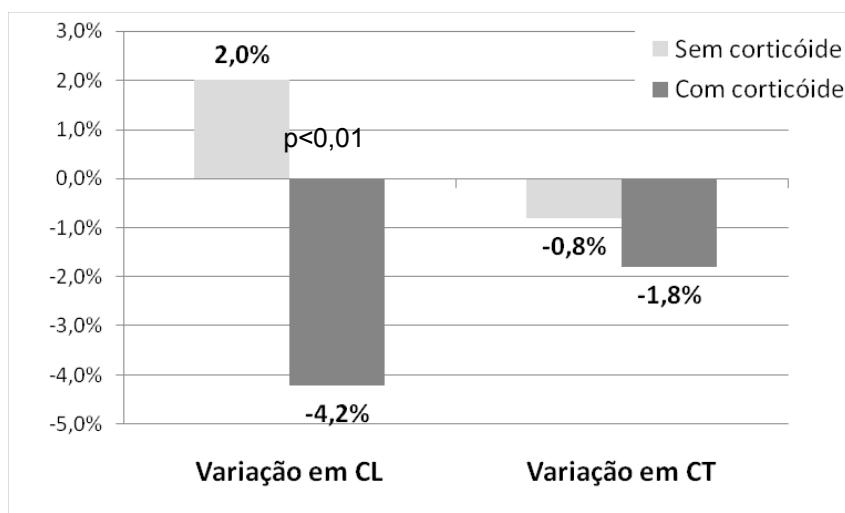
Os pacientes que desenvolveram DECH apresentaram uma maior redução na DMO em CL comparado aos pacientes sem esta complicação ($p < 0,01$) (Gráfico 10). Dezesete dos 22 pacientes que desenvolveram DECH (77%) tiveram uma redução na DMO em CL, sendo que 7 deles (32%) tiveram uma redução superior a 10%.

GRÁFICO 10 - VARIAÇÃO NA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM COLUNA LOMBAR (CL) E CORPO TOTAL (CT) EM PACIENTES COM E SEM DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO (DECH)



A redução na DMO em CL foi maior nos pacientes que utilizaram corticóides em relação aos pacientes que não utilizaram esta medicação após o TCTH (Gráfico 11). Dos 31 pacientes que utilizaram corticóides, 21 (68%) apresentaram redução na DMO em CL.

GRÁFICO 11 - VARIAÇÃO NA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA (DMO) EM COLUNA LOMBAR E CORPO TOTAL EM PACIENTES COM E SEM USO DE CORTICÓIDE APÓS O TCTH



5.4 EXAMES BIOQUÍMICOS

Houve redução significativa nos níveis séricos da 25OHD após 180 dias (de $25,6 \pm 10,9$ ng/dl para $20,4 \pm 11,4$ ng/dl, $p < 0,05$) (Gráfico 12). Trinta e um pacientes (62%) apresentaram redução nos níveis de 25OHD (redução média $40,0 \pm 23,6\%$), havendo aumento da prevalência de deficiência grave de 25OHD (Tabela 5).

GRÁFICO 12. NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D ANTES E APÓS O TCTH

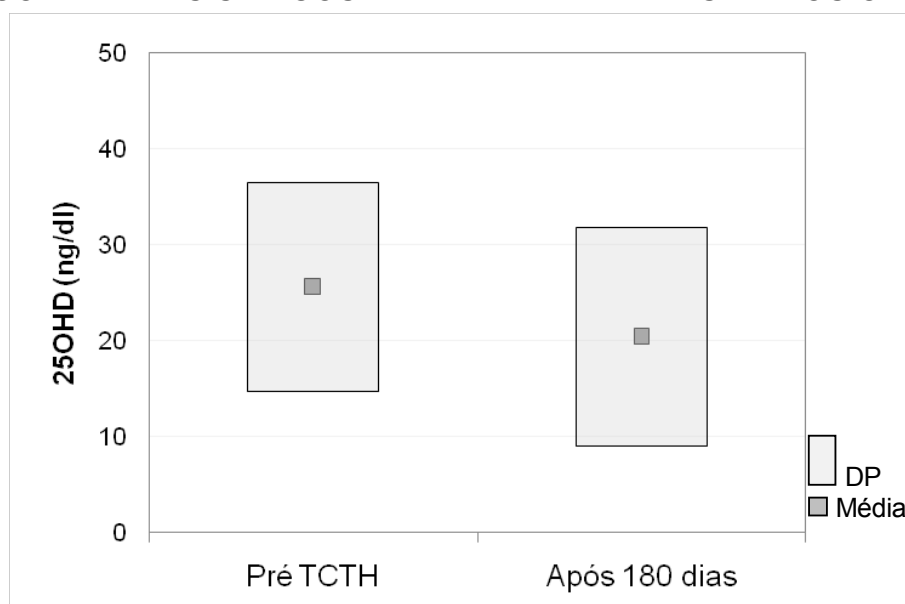


TABELA 5- PREVALÊNCIA DE INSUFICIÊNCIA (21-30 ng/dl), DEFICIÊNCIA (10-20 ng/dl) E DEFICIÊNCIA GRAVE (0-9 ng/dl) DE VITAMINA D ANTES E APÓS O TCTH

	Pré-TCTH (n=45)	Após TCTH (n=45)	p
Insuficiência	21 (44%)	9 (19%)	<0,01
Deficiência	11 (23%)	17 (35%)	NS
Deficiência grave	1 (2%)	9 (19%)	<0,01

TCTH = Transplante de Células Tronco Hematopoéticas

Não observamos diferença nos níveis de 25OHD após o TCTH entre pacientes com ou sem DECH ($20,2 \pm 11,9$ ng/dl vs $20,5 \pm 11,1$ ng/dl) ou entre os usuários ou não de corticóides ($21,6 \pm 12,9$ vs $18,5 \pm 13,0$ ng/dl).

Conforme pode ser observado na Tabela 6, houve manutenção nos níveis séricos de fósforo, magnésio, fosfatase alcalina e albumina e aumento no cálcio sérico e na

creatinina após 180 dias de TCTH, porém os valores de creatinina encontravam-se dentro da normalidade em todos os pacientes, exceto em um deles (2%). Treze pacientes (26%) apresentavam valores de cálcio abaixo do ideal no pré-TCTH e sete pacientes (14%) após 180 dias. Nenhum paciente apresentou hipoalbuminemia.

TABELA 6 - EXAMES BIOQUÍMICOS NO PRÉ E PÓS-TCTH

	Pré-TCTH	Pós-TCTH	p
Cálcio (mg/dl)	9,1±0,3	9,3±0,6	0,01
Fósforo (mg/dl)	4,6±1,0	4,6±1,0	NS
Magnésio (mg/dl)	2,0±0,3	1,9±0,3	NS
Creatinina (mg/dl)	0,6±0,2	0,7±0,2	<0,01
Fosfatase Alcalina (U/l)	289,9±203,8	270,4±234,1	NS
Albumina (g/dl)	4,5±0,5	4,4±0,5	NS

TCTH= Transplante de Células Tronco Hematopoéticas

5.5 CORRELAÇÕES

Na análise de correlações lineares, encontrou-se correlação entre a variação na DMO em CL e a dose total de corticóides ($r=-0,44$; $p=0,001$), o tempo de uso de corticóides ($r=-0,51$; $p<0,001$), o grau de DECH aguda ($r=-0,46$; $p=0,001$), o grau de DECH crônica ($r=-0,51$; $p<0,01$) e o uso de drogas anticonvulsivantes ($r=0,31$; $p<0,05$). Também foi encontrada correlação entre a variação na DMO em CT e a variação no peso corporal ($r=0,59$; $p<0,001$) e história familiar de osteoporose ($r=0,45$; $p<0,01$). Não houve correlação entre o consumo alimentar de cálcio e vitamina D e os níveis séricos de vitamina D ou a DMO.

Na análise de regressão linear múltipla, foram analisados possíveis fatores determinantes das alterações na DMO em CL e CT, sendo testadas as variáveis: diagnóstico, tipo de condicionamento, idade, sexo, história familiar de osteoporose, tipo de TCTH, tempo de internação, variação de peso, variação da massa magra, tempo de uso de corticóides, dose total de corticóide, tempo de uso de drogas anticonvulsivantes, níveis de 25OHD pré-TCTH e pós-TCTH, variação nos níveis de 25OHD, consumo alimentar de cálcio e vitamina D, grau de DECH aguda e grau de DECH crônica. Para avaliações dos fatores determinantes das alterações na massa magra foram testadas as variáveis: diagnóstico, tipo de condicionamento, idade, sexo, tipo de TCTH, tempo de internação, tempo de uso de corticóides, dose total de corticóide, grau de mucosite, grau de DECH aguda e grau de DECH crônica.

As variáveis tempo de uso de corticóides, grau de DECH crônica, níveis de 25OHD pré-TCTH e história familiar de osteoporose juntas explicaram 59% da variação na DMO em CL. As variáveis história familiar de osteoporose, variação de peso, dose total de corticóides, grau de DECH aguda juntas explicaram 49% da variação na DMO em CT. Já as variáveis tempo de uso de corticóides, dose total de corticóides e tipo de TCTH explicaram 25% da variação na massa magra (Tabela 7).

TABELA 7 - REGRESSÃO LINEAR MÚLTIPLA PARA ANÁLISE DE FATORES DETERMINANTES DAS ALTERAÇÕES NA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA (DMO) EM COLUNA LOMBAR (CL) E CORPO TOTAL (CT) E DA MASSA MAGRA

Variável	SE	p
Variação da DMO em CL		
História familiar de osteoporose	2,10	<0,05
Grau de DECH crônica	1,43	<0,001
Tempo de uso de corticóides	0,01	<0,01
25OHD pré-TCTH	0,08	<0,05
R ² para o modelo	0,59	
Variação da DMO em CT		
História familiar de osteoporose	0,72	<0,001
Grau de DECH aguda	0,31	<0,01
Dose total de corticóides	0,01	<0,01
Variação de peso	0,02	<0,001
R ² para o modelo	0,49	
Variação da massa magra		
Dose total de corticóides	0,04	<0,01
Tempo de uso de corticóides	0,04	<0,01
Tipo de TCTH	3,63	<0,05
R ² para o modelo	0,25	

SE= erro padrão, R²= coeficiente de determinação; DMO= Densidade Mineral Óssea; CL= Coluna Lombar; CT=Corpo Total; TCTH=Transplante de Células Tronco Hematopoéticas

6 DISCUSSÃO

Observamos que no pré-TCTH a maioria das crianças e adolescentes apresentou estado nutricional adequado e DMO dentro dos limites de normalidade, porém foi alta a prevalência de baixa estatura para idade e de consumo alimentar inadequado de cálcio e vitamina D. Após 180 dias de TCTH quase a metade dos pacientes apresentou redução de peso, massa magra, DMO e nos níveis séricos de 25OHD, sendo que os pacientes que utilizaram corticóides apresentaram maior redução na DMO, no peso e na massa magra e os pacientes que desenvolveram DECH apresentaram maior redução na DMO.

Neste estudo, apenas 10% das crianças e adolescentes apresentavam algum grau de desnutrição no pré-TCTH de acordo com os critérios peso para idade e IMC para idade. Estes valores são semelhantes a outros estudos da literatura, onde são demonstrados que a maioria das crianças submetidas ao TCTH tem bom estado nutricional prévio. Um estudo avaliou crianças de 5 a 15 anos de idade e encontrou 15% delas com IMC abaixo do ideal no pré-TCTH (WHITE, *et al.*, 2005). Já no estudo de COUTO-SILVA e colaboradores (2000), este índice foi de 7,5% entre crianças de 2 a 11 anos de idade.

Porém, na avaliação realizada após 180 dias de TCTH, encontramos alta prevalência de crianças com baixo peso para idade. Quase a metade dos pacientes apresentou redução de peso e redução de massa magra, sendo que em 20% do grupo ocorreu uma perda de peso grave. Isto pode ser relevante considerando que a desnutrição em crianças após o TCTH é comum e está associada com maior frequência de febre, vômitos e maior tempo de hospitalização, além da importância do estado nutricional para a recuperação medular (PAPADOPOULOU, 1998).

KYLE e colaboradores (2005), avaliando adultos submetidos ao TCTH, relataram perda de massa magra seis meses pós-TCTH relacionada ao uso de corticóides e a DECH crônica, achados similares ao presente estudo onde os pacientes usuários de corticóides apresentaram maior perda de massa magra. Estes achados são relevantes considerando que existe uma grande dificuldade na recuperação da massa magra nesta população, só obtida com programas de atividade física supervisionada (SCHULTE, *et al.*, 1998; HAYES, 2003).

No presente estudo os pacientes que desenvolveram DECH aguda ou crônica apresentaram uma tendência para maior perda de peso e massa magra, sendo que dos 22 pacientes que desenvolveram DECH metade apresentou perda de peso, sendo a redução média de 13,7% (-4,1% a -36,4%). Apesar de existirem poucos estudos na população pediátrica, estes achados foram relatados por BROWNING e colaboradores (2006), que encontraram uma perda de peso de 6,6% nas crianças com acometimento de apenas um órgão e de 16,6% nas crianças com mais de um órgão acometido pela DECH. Outro estudo, avaliando pacientes adultos com DECH crônica, encontrou uma perda de peso média de 8,7% entre os pacientes com doença ativa e de 1,4% entre os pacientes com doença controlada (JACOBSON, *et al.*, 2002). Os achados de maior perda de peso e massa magra em usuários de corticóides e/ou com DECH após o TCTH, evidenciam a necessidade de uma avaliação rotineira da composição corporal e não somente do peso neste subgrupo de pacientes.

A prevalência de baixa estatura para idade nas crianças e adolescentes deste presente estudo foi de 36% previamente ao TCTH e 40% após 180 dias. SHALITIN e colaboradores (2006) avaliaram 91 crianças durante um período médio de 6 anos após o TCTH e encontraram Escore-Z de altura/idade menor que -2 em 16,5% delas, porcentagem similar a este estudo onde 20% do grupo apresentou Escore-Z menor que -2 após 180 dias do procedimento. Neste presente estudo, a quimioterapia ou radioterapia prévias ao TCTH não parecem ter sido um fator determinante da baixa estatura, pois somente 2 pacientes dos 18 que apresentaram baixa estatura no pré-TCTH, tinham recebido este tratamento. Por outro lado, 11 apresentavam Anemia de Fanconi doença bastante prevalente em nossa amostra. Este dado está de acordo com a literatura, onde são demonstrados que mais da metade das crianças com Anemia de Fanconi apresenta-se com baixa estatura em decorrência de uma série de anormalidades endócrinas como deficiência de hormônio do crescimento (GH) e hipotireoidismo, além de anemia crônica (GIRI *et al.*, 2007). O comprometimento do crescimento em crianças submetidas ao TCTH deve-se a uma complexidade de fatores, sendo a radioterapia corporal total (RCT) reconhecida como um dos fatores mais importantes devido ao seu efeito na redução da secreção de GH (COHEN, 2008; COUTO-SILVA, *et al.*, 2000), porém em nossa amostra não foi encontrada associação entre a baixa estatura e o uso de RCT provavelmente devido ao curto período de avaliação.

A prevalência de consumo inadequado de cálcio e vitamina D foi alta tanto entre os pacientes como nos controles, sendo que o consumo de cálcio foi ainda pior entre os pacientes após o TCTH. O consumo de vitamina D foi avaliado conforme a Dietary Reference Intake (IOM, 1997), que recomenda uma ingestão diária de 5 µg para crianças de 0 a 18 anos. Entretanto, ao considerar a nova recomendação da Academia Americana de Pediatria (WAGNER & GREER, 2008) para ingestão diária de 10 µg,, 92% dos controles e 84% dos pacientes seriam categorizados como tendo um consumo inadequado de vitamina D. Apesar da indisponibilidade na literatura de estudos avaliando o consumo destes nutrientes em crianças submetidas ao TCTH, nossos dados sugerem a necessidade de orientação dietética e suplementação de cálcio e vitamina D para estas crianças.

Entre adultos a prevalência de osteopenia e osteoporose pré-TCTH varia de 19 e 39% (VALIMAKI, *et al.*, 1999; KANG, *et al.*, 2000; KASHYAP, *et al.*, 2000; SCHULTE, *et al.*, 2000; SCHULTE & BEELEN, 2004). O estudo de PETRYK e colaboradores (2006), que é a única publicação com avaliação da DMO pré-TCTH em crianças, encontrou uma prevalência de 16% de baixa DMO para idade cronológica no pré-TCTH, semelhantemente ao nosso estudo onde a prevalência foi de 14%. Após 180 dias houve redução no Escore-Z da DMO em CL e, como em crianças há um constante aumento na DMO ao longo do tempo, ao contrário de adultos, esta redução não apenas indica uma perda de conteúdo mineral ósseo, mas também um ganho inadequado no período de tempo.

No grupo de pacientes avaliados no presente estudo, a média de alteração na DMO em CL foi de -1,8% e de -2,5% quando analisada a DMOA. Todavia, ao analisar separadamente apenas o subgrupo de pacientes que apresentaram redução na DMO, a perda média foi de 9,0% na em CL e de 7,3% na DMOA. O estudo de PETRYK e colaboradores (2006) encontrou uma redução de 5,3% na DMO em CL e de 4,8% na DMO volumétrica em 27 crianças e adolescentes após 6 meses de TCTH, associada a dose acumulada de corticóide. Entre pacientes adultos estudos têm encontrado uma redução da DMO entre 2 a 12% dependendo do sítio avaliado após 6 a 12 meses de TCTH (KANG, *et al.*, 2000; KASHYAP, *et al.*, 2000; SCHULTE, *et al.*, 2000; KANANEN, *et al.*, 2002; LEE, *et al.*, 2004). A prevalência de osteopenia entre adultos após o TCTH está entre 20 a 53% e a prevalência de osteoporose está entre 5 a 20% (PETRYK, *et al.*, 2006; KERSCHAN-SCHINDL, *et al.*, 2004; SCHULTE & BEELEN, 2004; FAULHABER, *et al.*, 2009).

Em nosso estudo, dos 24 pacientes que apresentaram redução na DMO em CL, 22 utilizaram corticóides por mais de 40 dias e/ou tiveram uma perda de peso grave (>10%). O grau de DECH, o tempo de uso e a dose total acumulada de corticóides, a perda de peso, os níveis de vitamina D pré-TCTH e a história familiar de osteoporose foram fatores associados à redução na DMO.

Outros estudos encontraram correlação da redução da DMO ao uso de corticóides, ao tempo de uso de ciclosporina e à perda de massa magra (STERN, *et al.*, 2001; KANANEN, *et al.*, 2002; PETRYK, *et al.*, 2006; SCHULTE & BEELEN, 2004). Em nosso estudo os pacientes que desenvolveram DECH apresentaram maior redução na DMO (em média 5,6% em CL). Outros autores também relataram a influência da DECH na DMO em pacientes adultos (LEE, *et al.*, 2004). KANG e colaboradores (2000) encontraram após um ano de TCTH uma redução média de 5% na DMO em CL e de 10% em fêmur proximal entre os pacientes que desenvolveram DECH e de 1,8% e 5,5% respectivamente, nos pacientes sem DECH.

No presente estudo, a prevalência de deficiência de 25OHD foi alta tanto nos pacientes quanto nos controles, já que 52% dos controles e 66% dos pacientes no pré-TCTH apresentaram níveis abaixo do ideal, havendo redução nos níveis de 25OHD após 180 dias. Os pacientes eram provenientes de várias regiões do Brasil, já as crianças controles residiam na região de Curitiba e sabe-se que a deficiência de vitamina D é comum entre crianças e adolescentes em nossa região, cerca de 95% de adolescentes entre 12 e 17 anos apresentam níveis abaixo do ideal (MASCARENHAS, *et al.*, 2009). A literatura é escassa em dados referentes aos níveis séricos de vitamina D em pacientes submetidos ao TCTH. Um estudo realizado no Brasil avaliou a DMO após 12 a 115 meses de TCTH em pacientes adultos e encontrou correlação da osteoporose e osteopenia com baixos níveis de 25OHD e resistência a insulina (FAULHABER, *et al.*, 2009). KERSCHAN-SCHINDL e colaboradores (2004) avaliaram 22 pacientes adultos com mais de 6 anos de TCTH e encontraram 15% de deficiência de 25OHD, cujos níveis séricos se correlacionaram com a DMO em CL. KREUTZ e colaboradores (2004) encontraram níveis de 25OHD dentro da normalidade na maioria dos pacientes antes do TCTH ($14,6 \pm 1,0$ nmol/l), porém houve redução significativa após 10 semanas de TCTH, que foi maior nos pacientes com DECH grau 3 e 4. Nós não encontramos associação entre DECH e vitamina D, porém os níveis de 25OHD pré-TCTH foram associados a redução na DMO em CL.

7 CONCLUSÃO

- As crianças e os adolescentes submetidos ao TCTH alogênico apresentaram redução na DMO, piora do estado nutricional e redução nos níveis séricos de vitamina D após 180 dias do procedimento
- A prevalência de consumo alimentar inadequado de cálcio e vitamina D foi alta nos controles e nos pacientes, sendo que o consumo de cálcio piorou após o TCTH
- O consumo alimentar não se correlacionou com os níveis séricos de vitamina D e com a DMO
- O desenvolvimento de DECH foi relacionado com a redução na DMO
- O uso de corticóides após o TCTH foi associado com maior perda de peso, redução da massa magra e redução na DMO.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABOU-MOURAD, Y.R.; LAU, B.C.; BARNETT, M.J. *et al.* Long-term outcome after allo-SCT: close follow-up on a large cohort treated with myeloablative regimens. **Bone Marrow Transplantation**, v.44, p.128-134, 2009.

AREKAT, M.R.; LEMKE, S.; MOSES, A.M. Dramatic improvement of BMD following vitamin D therapy in a bone marrow transplant recipient. **Journal of Clinical Densitometry**, v.;5, n.3, p. 267-271, 2002.

BHATIA, S.; RAMSAY, N.K.; WEISDORF, D. *et al.* Bone mineral density in patients undergoing bone marrow transplantation for myeloid malignances. **Bone Marrow Transplantation**, v.22, p.87-90, 1998.

BOOT, A.M.; RIDDER, M.A.J.; POLS, H.A.P. *et al.* Bone mineral density in children and adolescents: relation to puberty, calcium intake, and physical activity. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.82, p.57-62, 1997.

BROWNING, B.; THORMANN, K.; SESHADRI, R. *et al.* Weight loss and reduced body mass index: a critical issue in children with multiorgan chronic graft-versus-host disease. **Bone Marrow Transplantation**, v.37, p.527-533, 2006.

CAMPOS, D.J.; NAGAI, S.M.K. Estado nutricional de pacientes submetidos a transplante de medula óssea. **Rev. Bras. de Hematologia e Hemoterapia**, v. 26, supl. 1, p.53, 2004.

CARDOSO, A.A. **Densitometria óssea de crianças e adolescentes com hipotireoidismo congênito diagnosticado por triagem neonatal**. Curitiba, 2006. Dissertação (Mestrado em Pediatria). Pós Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

CARPENTER, P.A.; HOFFMEISTER, P.; CHESNUT, C.H. *et al.* Bisphosphonate therapy for reduces bone mineral density in children with chronic graft-versus-host disease. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v.13, p.683-690, 2007.

COHEN, A.; BEKASSY, A.N.; GAIERO, A. *et al.* Endocrinological late complications after hematopoietic SCT in children. **Bone Marrow Transplantation**, v. 41, p.S43-S48, 2008.

COPPINI, L.Z.; WAITZBERG, D.N. Impedância Bioelétrica. In: WAITZBERG, D.L. **Nutrição Oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica**. São Paulo: Atheneu, 2001, p.295-304.

COUTO-SILVA, A.C.; TRIVIN, C.; ESPEROU, H. *et al.* Changes in height, weight and plasma leptin after bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, v. 26, p.1205-1210, 2000.

CVIJETIC, S.; KORSIC, M. Apparent bone mineral density estimated from DXA in healthy men and women. **Osteoporosis International**, v.15, p.295-300, 2004.

DANIELS, M.W.; WILSON, D.M.; PAGUNTALAN, H.G. *et al.* Bone mineral density in pediatric transplant recipients. **Transplantation**, v.76, p.673-678, 2003.

DEEG, H. J.; SEIDEL, K.; BRUEMMER, B.; *et al.* Impact of patient weight on non relapse mortality after marrow transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, v.15, p.461-68, 1995.

FAULHABER, G.A.M; PREMAOR, M.O.; MOSER FILHO, H.L. *et al.* Low bone mineral density is associated with insulin resistance in bone marrow transplantation subjects. **Bone Marrow Transplantation**, v. 43, p.953-957, 2009.

FRANCO, C.B. **Densidade mineral óssea e níveis séricos de 25OH vitamina D em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica sem uso de corticóides sistêmicos**. Curitiba, 2007. Dissertação (Mestrado em Medicina Interna). Departamento de Clínica Médica, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

GILSANZ, V.; SKAGGS, D.L.; KOVANLIKAYA, A. *et al.* Differential effect of race on the axial and appendicular skeletons of children. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.83, n.5, p. 1420-1427, 1998.

GIRI, N.; BATISTA, D.L.; ALTER, B.P. *et al.* Endocrine Abnormalities in patients with Fanconi Anemia. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.92, p. 2624-2631, 2007.

GORDON, C.M.; BACHRACH, L.K.; CARPENTER, T.O. *et al.* Dual energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: The 2007 ISCD pediatric official positions. **Journal of Clinical Densitometry**, v.11,p.43-58, 2008

GREULICH, W.W, PYLE, S.I. **Radiographic atlas of skeletal of development of the hand and wrist**. 2a. ed. Stanford: Stanford University Press, 1959, 256 p.

HADJIBABAIE, M.; IRAVANI, M.; TAGHIZADEH, M. *et al.* Evaluation of nutritional status in patients undergoing hematopoietic SCT. **Bone Marrow Transplantation**, v. 42, p.469-473, 2008.

HAYES, S.; DAVIES, P.S.W.; PARKER, T. *et al.* Total energy expenditure and body composition changes following ppheripheral blood stem cell transplantation and participation in an exercise programme. **Bone Marrow Transplantation**, v. 31, p. 331-338, 2003.

HEYWARD, V.H.; STOLARCZYK, L.M. **Avaliação da composição corporal aplicada**. 3ª. ed. São Paulo: Manole, 2000.

HOFFMAN, D.J.; HEYMSFIELD, S.B.; WAITZBERG, D.N. Composição Corpórea. In: WAITZBERG, D.L. **Nutrição Oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica**. São Paulo: Atheneu, 2001, p 225-240.

HOLICK, M.F. Vitamin D Deficiency. **The New England Journal of Medicine**. v. 357, p. 266-281, 2007.

IESTRA, J. A; FIBBE, W. E.; ZWINDERMAN, A H. *et al.* Body weight recovery, eating difficulties and compliance with dietary advice in the first year after stem cell transplantation: a prospective study. **Bone Marrow Transplantation**, v. 29, p.417-24, 2002.

IOM – Institute of Medicine, Food and Nutritional Boards. **Dietary Reference Intake for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride**. 448p. National Academies Press: 1997.

JACOBSON, D.A.; MARGOLIS, J.; DOHERTY, J. *et al.* Weight loss and malnutrition in patients with chronic graft-versus-host disease. **Bone Marrow Transplantation**, v. 29, p.23-236, 2002.

JUSTINO, S.R. Terapia Nutricional, In: ORTEGA, E.T.T.; KOJO, T. K.; LIMA, D.H. *et al.* **Compêndio de Enfermagem em Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas: Rotina e Procedimentos em Cuidados Essenciais e em Complicações**. Curitiba: Maio, 2004, p. 290-308.

KALKWARF, H.J; KHOURY J.C.; LANPHEAR B.P. Milk intake during childhood and adolescence, adult bone density and osteoporotic fractures in US women. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 77, p. 257-265, 2003.

KALKWARF, H.J. Childhood and adolescent milk intake and adult bone health. **International Congress Series**, v.1297, p. 39-49, 2007.

[KANANEN K.](#); [VOLIN L.](#); [TAHTELA R.](#) *et al.* Recovery of bone mass and normalization of bone turnover in long-term survivors of allogeneic bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplantation**. v. 29, p.33-39, 2002.

KANG, M.I.; LEE, W.Y.; OH, K.W. *et al.* The short-term changes of bone mineral metabolism following bone marrow transplantation. **Bone**, v. 26, p.275-279, 2000.

KASHYAP, A.; KANDEEÇ, F.; YAMAUCHI, D. *et al.* Effects of allogeneic bone marrow transplantation on recipient bone mineral density: a prospective study. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 6, p.344-351, 2000.

KASTE, SC; SHIDLER, TJ; TONGO, X. *et al.* Bone mineral density and osteonecrosis in survivors of childhood allogeneic bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, v.33, p. 435-441, 2004.

KERSCHAN-SCHINDL, K.; MITTERBAUER, M.; FÜREDER, W. *et al.* Bone metabolism in patients more than five years after bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, v.34, p. 491-196, 2004.

KISS, M.H.B. Osteoporose. In: SETIAN, N. **Endocrinologia Pediátrica: aspectos físicos e metabólicos do recém-nascido ao adolescente**. 2ª. ed. São Paulo: Sarvier, 2002. p. 354-362.

KREUTZ, M.; EISSNER, G., HAHN, J. et al. Variations in 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D3 serum levels during allogeneic bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, v.33, p.871-873, 2004.

KULAK, C.A.; BORBA, V.Z.; SILVADO, C.E. et al. Bone density and bone turnover markers in patients with epilepsy on chronic antiepileptic drug therapy. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v.51, p.466-471, 2007.

KYLE, U.G.; CHALANDON, Y.; MIRALBELL, R. et al. Longitudinal follow-up of body composition in hematopoietic stem cell transplant patients. **Bone Marrow Transplantation**, v. 35, p.1171-1177, 2005.

LACERDA, C.S. **Deficiência de hormônio de crescimento na fase de transição entre infância e vida adulta: reavaliação diagnóstica, análise da composição corporal e de fatores de risco cardiovascular**. Curitiba, 2007. Dissertação (Mestrado), Departamento de Clínica Médica, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

LEE, W.Y.; BAEK, K.H.; RHEE, E.J. et al. Impact of circulation bone-resorbing cytokines on the subsequent bone loss following bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, v. 34, p.89-94, 2004.

LIPS, P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. **Endocrine Reviews**, v. 22, p. 477-501, 2001.

LORA, F.L.; AMARANTE, H.M.; PISANI, J.C. et al. Bone mineral density evaluation in inflammatory bowel disease patients. **Arquivos de Gastroenterologia**, v.42, p. 201-205, 2005.

MAEDA, S.S. **Determinação dos valores de normalidade de 25 hidroxí-vitamina D em uma população de adultos jovens normais e análise crítica de seus interferentes**. São Paulo, 2006. Dissertação (Mestrado em Medicina). Departamento de Clínica Médica, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal de São Paulo.

MARTORELL, R. The nature of child malnutrition and its long-term implications. **Food and Nutrition Bulletin**, v. 20, p.288-292, 1999.

MASCARENHAS, L.; BORBA, V.; KULAK, C. et al. High Prevalence of Low Vitamin D Levels in a Healthy Population of Adolescents of Curitiba, Brazil. **ASBMR 31st. Annual Meeting Abstracts**. Abstract n. A09003060. Disponível em: <<http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/Abstracts>>. Acesso em 25/09/2009.

McKENNA, M.J.; FREANEY, R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining hypovitaminosis D. **Osteoporosis International**, v.8, p.3-6, 1998.

MUSCARITOLI, M.; GRIECO, G.;CAPRIA, S. et al. Nutritional and metabolic support in patients undergoing bone marrow transplantation. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 75, p. 183-190, 2002.

NITENBERG, G.; RAYNARD, B. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. **Critical Reviews in Oncology Hematology**, v. 20, p. 137-168, 2000.

NYSON, K.; HOLM, K.; FLEISCHER-MICHAELSEN, K. *et al.* Bone mass after allogeneic BMT for childhood leukemia or lymphoma. **Bone Marrow Transplantation**, v. 25, p.191-196, 2000.

PAPADOPOULOU, M.D. Nutritional considerations in children undergoing bone marrow transplantation. **European Journal of Clinical Nutrition**, v.52, p.863-871, 1998.

PETRYK, A.; BERGEMANN, T.L.; POLGA, K.M. *et al.* Prospective study of changes in bone mineral density and turnover in children after hematopoietic cell transplantation. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 91, p. 899-905, 2006.

PRIORE, S.E. Consumo de cálcio e vitamina D na infância: Resultados no Nutri-Brasil Infância (estudo multicêntrico de avaliação de consumo alimentar de pré escolares). **Saúde e Nutrição**, v.3, p.1-4, 2009.

ROMBEAU, J.L.; CALDWELL, M.D.; FORLAW, L. *et al.* **Atlas of Nutritional Support Techniques**. Boston: Little, Brown and Company, 1989. p.3-46.

SANTIAGO, R.A.; SILVA, C.A.A.; CAPARBO, V.F. *et al.* Bone mineral apparent density in juvenile dermatomyositis: the role of lean body mass na glucocorticoid use. **Scandinavian Journal of Rheumatology**, v. 37, p. 40-47, 2008.

SAVANI, B.N.; DONOHUE, T.; KOZANAS, E. *et al.* Increased Risk of Bone Loss without Fracture Risk in Long-Term Survivors after Allogeneic Stem Cell Transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v.13, p.517-520, 2007.

SBDENS – Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica. **Posições Oficiais 2008**. Disponível em: <<http://www.sbdens.org.br/?pg=posicoes-oficiais&secao=documentos-oficiais>>. Acesso em: 01/06/2009.

SCULTE, C.M.S.; BEELEN, D.W. Bone loss following hematopoietic stem cell transplantation: a long-term follow-up. **Blood**, v. 103, p.3635-3643, 2004.

SCHULTE, C.; REINHARDT, W.; BEELEN, D. *et al.* Low T3 – syndrome and nutritional status as prognostic factors in patients undergoing bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, v.22, p.1171-1178, 1998.

SCHULTE, C.; BEELEN, D.W.; SCHAEFER, U.W. *et al.* Bone loss in long-term survivors after transplantation of hematopoietic stem cells: a prospective study. **Osteoporosis International**, v. 11, p. 344-353, 2000.

SHALITIN, S.; PHILIP, M.; STEIN, J.; *et al.* Endocrine dysfunction and pRmeters of the metabolic syndrome after bone marrow transplantation during childhood and adolescence. **Bone Marrow Transplantation**, v.37, p.1109-1117, 2006.

SOYKA, L.A.; FAIRFIELD, W.P.; KLIBANSKI, A. Hormonal determinants and disorders of peak bone mass in children. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**.v.85, n.11, p. 3951-3962, 2000.

STELMATCHUK, A.M.; ORTEGA, E.T.T.; BONFIM A.M.S. Princípios do transplante de células-tronco hematopoiéticas. In In: ORTEGA, E.T.T.; KOJO, T. K.; LIMA, D.H. *et al.* **Compêndio de Enfermagem em Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas: Rotina e Procedimentos em Cuidados Essenciais e em Complicações**. Curitiba: Maio, 2004, p. 39 – 68.

STERN J.M.; SULLIVAN K.M.; OTT S.M. *et al.* Bone density loss after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective study. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v.7, p.257–264, 2001.

STEVEN, B.H.; BAUNMGARTNER, R.N. Avaliação Nutricional da desnutrição por métodos antropométricos. in: Schills, M.E. *et al.* **Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença**. 9ª. ed. Barueri: Manole, 2003.

TRINTIN, L.A. Avaliação Nutricional. In: **Nutrição em Oncologia**. São Paulo, Tecmedd, 2003. p.45 – 82.

VALIMAKI, M.J.; KINNUNEN, K.; VOLIN, L. *et al.* A prospective study of bone loss and turnover after allogeneic bone marrow transplantation: effect of calcium supplementation with or without calcitonin. **Bone Marrow Transplantation**, v. 23, p. 355-361, 1999.

VITOLO, MR. **Nutrição da Gestação a Adolescência**. Rio de Janeiro: RA Editores, 2003, p119-122.

WAGNER, C.L.; GREER, F.R. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children and adolescents. **Pediatrics**, v.122, p.1142-1152, 2008

WHITE, M.; MURPHY, A.J.; HASTINGS, Y. *et al.* Nutritional status and energy expenditure in children pre-bone-marrow-transplant. **Bone Marrow Transplantation**, v. 35, p.775-779, 2005.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. **2007 WHO References**. Disponível em: <<http://www.who.int/growthref/who2007>>. Acesso em: 20/08/2009.

WILLETT, W. **Nutritional Epidemiology**. 2ª ed. New York: Oxford U.Press, 1998.

APÊNDICES

APÊNDICE 1

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: “ALTERAÇÕES NA COMPOSIÇÃO CORPORAL, MASSA ÓSSEA E NÍVEIS DE VITAMINA D EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOÉTICAS ALOGÊNICO”

Investigadora: Nutricionista Denise Johnsson Campos

Local da Pesquisa: Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da UFPR e SEMPR (Serviço de Endocrinologia do HC/UFPR).

Endereço e telefone: R. Gal. Carneiro, 181. Centro / Tel: 3360-7876 ou 3360-1000

PROPÓSITO DA INFORMAÇÃO AO PACIENTE E DOCUMENTO DE CONSENTIMENTO

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa, coordenada por um profissional de saúde agora denominado pesquisador. Para poder participar, é necessário que você leia este documento com atenção. Ele pode conter palavras que você não entende. Por favor peça aos responsáveis pelo estudo para explicar qualquer palavra ou procedimento que você não entenda claramente. O propósito deste documento é dar a você as informações sobre a pesquisa e, se assinado, dará a sua permissão para participar no estudo. O documento descreve o objetivo, procedimentos, benefícios e eventuais riscos ou desconfortos caso queira participar. Você só deve participar do estudo se você quiser. Você pode se recusar a participar ou se retirar deste estudo a qualquer momento.

INTRODUÇÃO

Durante o período de condicionamento para o TMO, isto é, quimioterapia juntamente ou não à radioterapia podem ocorrer complicações relacionadas ao trato digestivo, tais como: náuseas, vômitos, diminuição do apetite, alteração do paladar, diarreia, feridas na garganta e boca o que pode levar a diminuição do consumo de alimentos, redução do peso e como consequência pode ocorrer um quadro de desnutrição grave. Juntamente a isto, após o TMO há diminuição da exposição solar e uso de medicamentos que podem levar a diminuição da massa óssea e à insuficiência ou deficiência de Vitamina D. A Vitamina D está envolvida tanto na saúde dos dentes, ossos e músculos como também na resposta imune, importante para o sucesso do tratamento.

A avaliação nutricional é importante para detectar eventuais perdas de peso, redução da massa muscular deficiências de nutrientes que podem vir a diminuir a eficácia do tratamento do paciente e aumentar o tempo de internação destes. Geralmente esta avaliação é feita através de métodos antropométricos (altura, peso) exames de sangue específicos. Uma outra opção seria avaliar as modificações da massa corpórea dos indivíduos através da Bioimpedância Elétrica (BIA). Este é um método não-invasivo, isto é, não causa nenhum dano ao paciente, baseado na condução de uma corrente elétrica de baixa intensidade pelo corpo da pessoa. Proporciona uma rápida análise dos compartimentos corporais, tornando-se um parâmetro importante para avaliar a redução de músculos, bem como analisar o estado de hiperhidratação (excesso de retenção de líquido corporal) e desidratação (deficiência de líquidos corporais). A densitometria óssea é o método mais adequado para avaliar a massa óssea em crianças, pois é rápido, de grande precisão, e utiliza quantidades mínimas de radiação.

PROPÓSITO DO ESTUDO

Avaliar os efeitos do transplante de medula óssea alogênico na composição corporal e massa óssea de crianças e adolescentes. Dosar os valores da Vitamina D antes, 1 mês após e 6 meses após o transplante de medula óssea (TMO)

SELEÇÃO

Critérios de inclusão: Pacientes submetidos à TMO com idades entre três e 20 anos. Critérios de exclusão: Presença de outras doenças que afetem o metabolismo ósseo e Insuficiência Renal Crônica

PROCEDIMENTOS

Procedimentos do estudo: Tomada de dados antropométricos (peso, altura e circunferência do braço), avaliação da composição corporal através do aparelho de bioimpedância elétrica, avaliação da massa óssea através do aparelho de densitometria óssea e avaliação da ingestão alimentar através de

entrevista com nutricionista. Estas avaliações serão realizadas antes e após três e seis meses do TMO. Colheita de sangue Dosar os valores da Vitamina D antes, 1 mês após e 6 meses após o TMO.

Riscos: Os aparelhos utilizados para avaliação corporal não provocam dores ou desconfortos. O risco do exame é o da colheita habitual se sangue periférico venoso como dor da venopunção, hematoma por fragilidade da veia do doente crônico

Benefícios: Avaliação e detecção precoce das alterações na composição corporal, massa óssea e vitamina D que possam interferir nos resultados do TMO.

Danos: Não há relato de danos ou desconfortos associados a estes exames, portanto não há necessidade de medidas de segurança ou de reparo de danos.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA:

Sua decisão em participar deste estudo é voluntária. Você pode decidir não participar no estudo. Uma vez que você decidiu participar do estudo, você pode retirar seu consentimento e participação a qualquer momento. Se você decidir não continuar no estudo e retirar sua participação, você não será punido ou perderá qualquer benefício ao qual você tem direito.

CUSTOS

Não haverá nenhum custo a você relacionado aos procedimentos previstos no estudo.

PAGAMENTO PELA PARTICIPAÇÃO

Sua participação é voluntária, portanto você não será pago por sua participação neste estudo.

PERMISSÃO PARA REVISÃO DE REGISTROS, CONFIDENCIALIDADE E ACESSO AOS

REGISTROS:

Os Investigadores responsáveis pelo estudo e equipe irão coletar informações sobre você. Em todos esses registros um código substituirá seu nome. Todos os dados coletados serão mantidos de forma confidencial. Os dados coletados serão usados para a avaliação do estudo, membros das Autoridades de Saúde ou do Comitê de Ética, podem revisar os dados fornecidos. Os dados também podem ser usados em publicações científicas sobre o assunto pesquisado. Porém, sua identidade não será revelada em qualquer circunstância.

Você tem direito de acesso aos seus dados. Você pode discutir esta questão mais adiante com seu médico do estudo.

CONTATO PARA PERGUNTAS

Se você, seu responsável ou seus parentes tiver (em) alguma dúvida com relação ao estudo, direitos do paciente, ou no caso de danos relacionados ao estudo, você deve contatar o Investigador do estudo, **Dra Denise Campos - telefone: 9119-4864 ou Dra Gleyne - telefone: 99814275**, ou sua equipe. Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone: 3360-1896. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para o mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

ECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO DO PACIENTE:

Eu li e discuti com o investigador responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar, e que eu posso interromper minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito

Eu entendi a informação apresentada neste termo de consentimento. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu receberei uma cópia assinada e datada deste Documento de Consentimento Informado.

_____ NOME DO PACIENTE	_____ ASSINATURA	_____ DATA
_____ NOME DO RESPONSÁVEL (Se menor ou incapacitado)	_____ ASSINATURA	_____ DATA
_____ NOME DO INVESTIGADOR (Pessoa que tomou o TCLE)	_____ ASSINATURA	_____ DATA

APÊNDICE 2

AVALIAÇÃO DIETÉTICA

Questionário Recordatório de 24 horas:

Questionário Alimentação de 24 horas:	
	Alimentos / Quantidades
Desjejum	
Colação	
Almoço	
Merenda	
Jantar	
Ceia	
Outros	

Questionário Frequência de Consumo Alimentar:

[illegible]

APÊNDICE 3

RECOMENDAÇÕES DE NUTRIENTES E EQUAÇÕES PARA CÁLCULO DA MASSA MAGRA

RECOMENDAÇÕES PARA CONSUMO DE CÁLCIO E VITAMINA D

IDADE	CÁLCIO (mg/dia)	VITAMINA D (µg/dia)
4 a 8 anos	800	5
9 a 13 anos	1300	5
14 a 18 anos	1300	5
19 a 20 anos	1000	5

Fonte: VITOLO, 2003

EQUAÇÕES PARA CÁLCULO DA MASSA MAGRA:

IDADE (anos)	MENINOS	MENINAS
4 a 10	$[0,593 (A^2/R) + 0,065 (P) + 0,04] \times 0,77$	$[0,593 (A^2/R) + 0,065 (P) + 0,04] \times 0,78$
11 a 18	$0,61(A^2/R) + 0,25 (P) + 1,31$	$0,61(A^2/R) + 0,25 (P) + 1,31$
> 18	$0,485(A^2/R) + 0,338 (P) + 5,32$	$0,476(A^2/R) + 0,295 (P) + 5,49$

P: peso em kg, A: Altura em cm; R: Resistência .Fonte:HEYWARD & STOLARCZYK, 2000

APÊNDICE 4**QUESTIONÁRIOS APLICADOS**

Nome: _____ **Sexo:** ____ **Nasc.:** ____/____/____ (____)

Data do TMO: ____/____/____ **Data internação:** ____/____/____ **Data da Alta:** ____/____/____

Raça () branca () negra () asiática

Diagnóstico _____ **Tipo de TCTH:** _____

Outras patologias: () litíase renal () Diabetes Outros _____

Fratura na infância: _____ **Mãe/Avós tiveram fraturas?** _____

Osteoporose na família? _____ **Tabagismo?** ____ **Etilismo?** _____

Ativ física pregressa: tipo: _____ frequência e duração: _____

Exposição solar: toma sol com que frequência?

() Todos os dias ____ Vezes por sem. () Esporadicamente

Em que local? _____ **Quantos minutos?** _____

Quais regiões do seu corpo ficam expostas? _____

Você frequenta: Praia ou piscina () Não () Sim **Com que frequência (por ano)?** ____

Usa protetor solar? () Não () Sim **frequência?:**

() Todos os dias ____ Vezes por semana () Esporadicamente

Em que locais do corpo você aplica protetor? _____

O local de trabalho é: () Aberto (ao ar livre) () Fechado (dentro de sala, escritório, etc...)

Condicionamento: _____

Medicações em uso: _____

APÊNDICE 5

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO PARA O GRUPO CONTROLE

Título do Projeto: “ALTERAÇÕES NA COMPOSIÇÃO CORPORAL, MASSA ÓSSEA E NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOÉTICAS ALOGÊNICO”

Investigadora: Nutricionista Denise Johnsson Campos

Local da Pesquisa: Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da UFPR e SEMPR (Serviço de Endocrinologia do HC/UFPR).

Endereço e telefone: R. Gal. Carneiro, 181. Centro / Tel: 3360-7876 ou 3360-1000

PROPÓSITO DA INFORMAÇÃO AO PACIENTE E DOCUMENTO DE CONSENTIMENTO

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa, coordenada por um profissional de saúde agora denominado pesquisador. Para poder participar, é necessário que você leia este documento com atenção. Ele pode conter palavras que você não entende. Por favor peça aos responsáveis pelo estudo para explicar qualquer palavra ou procedimento que você não entenda claramente. O propósito deste documento é dar a você as informações sobre a pesquisa e, se assinado, dará a sua permissão para participar no estudo. O documento descreve o objetivo, procedimentos, benefícios e eventuais riscos ou desconfortos caso queira participar. Você só deve participar do estudo se você quiser. Você pode se recusar a participar ou se retirar deste estudo a qualquer momento.

INTRODUÇÃO

A avaliação nutricional é importante para detectar eventuais perdas de peso, redução da massa muscular deficiências de nutrientes que podem vir a comprometer a saúde em geral. Geralmente esta avaliação é feita através de métodos antropométricos (altura, peso) exames de sangue específicos. Uma outra opção seria avaliar as modificações da massa corpórea dos indivíduos através da Bioimpedância Elétrica (BIA). Este é um método não-invasivo, isto é, não causa nenhum dano ao paciente, baseado na condução de uma corrente elétrica de baixa intensidade pelo corpo da pessoa. Proporciona uma rápida análise dos compartimentos corporais, tornando-se um parâmetro importante para avaliar a redução de músculos, bem como analisar o estado de hiperhidratação (excesso de retenção de líquido corporal) e desidratação (deficiência de líquidos corporais). A densitometria óssea é o método mais adequado para avaliar a massa óssea em crianças, pois é rápido, de grande precisão, e utiliza quantidades mínimas de radiação.

PROPÓSITO DO ESTUDO

Avaliar os efeitos do transplante de células tronco hemaopoiéticas (TCTH) alogênico na composição corporal, massa óssea e nos níveis séricos de vitamina D de crianças e adolescentes.

Você está sendo convidado a participar do grupo controle, isto é, um grupo de crianças e adolescentes saudáveis que serão comparados aos pacientes submetidos ao TCTH.

SELEÇÃO

Critérios de inclusão: Crianças e adolescentes saudáveis com idades entre três e 20 anos.

Critérios de exclusão: Presença de doenças que afetem o metabolismo ósseo e Insuficiência Renal Crônica

PROCEDIMENTOS

Procedimentos do estudo: Tomada de dados antropométricos (peso, altura e circunferência do braço), avaliação da composição corporal através do aparelho de bioimpedância elétrica, avaliação da massa óssea através do aparelho de densitometria óssea, avaliação da ingestão alimentar através de entrevista com nutricionista e coleta de sangue. Estas avaliações serão realizadas uma única vez.

Riscos: Os aparelhos utilizados para avaliação da composição corporal não provocam dores ou desconfortos. O risco do exame é o da coleta habitual de sangue periférico venoso como dor da venopunção ou hematoma por fragilidade da veia.

Benefícios: Avaliação e detecção precoce das alterações na composição corporal, massa óssea e vitamina D e de consumo alimentar insuficiente de cálcio ou vitamina D que possam interferir no crescimento e desenvolvimento.

Danos: Não há relato de danos associados a estes exames, portanto não há necessidade de medidas de segurança ou de reparo de danos.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA:

Sua decisão em participar deste estudo é voluntária. Você pode decidir não participar no estudo. Uma vez que você decidiu participar do estudo, você pode retirar seu consentimento e participação a qualquer momento. Se você decidir não continuar no estudo e retirar sua participação, você não será punido ou perderá qualquer benefício ao qual você tem direito.

CUSTOS

Não haverá nenhum custo a você relacionado aos procedimentos previstos no estudo.

PAGAMENTO PELA PARTICIPAÇÃO

Sua participação é voluntária, portanto você não será pago por sua participação neste estudo.

PERMISSÃO PARA REVISÃO DE REGISTROS, CONFIDENCIALIDADE E ACESSO AOS

REGISTROS:

Os Investigadores responsáveis pelo estudo e equipe irão coletar informações sobre você. Em todos esses registros um código substituirá seu nome. Todos os dados coletados serão mantidos de forma confidencial. Os dados coletados serão usados para a avaliação do estudo, membros das Autoridades de Saúde ou do Comitê de Ética, podem revisar os dados fornecidos. Os dados também podem ser usados em publicações científicas sobre o assunto pesquisado. Porém, sua identidade não será revelada em qualquer circunstância.

Você tem direito de acesso aos seus dados. Você pode discutir esta questão mais adiante com seu médico do estudo.

CONTATO PARA PERGUNTAS

Se você, seu responsável ou seus parentes tiver (em) alguma dúvida com relação ao estudo, direitos do paciente, ou no caso de danos relacionados ao estudo, você deve contatar o Investigador do estudo, **Dra Denise Campos - telefone: 9119-4864 ou Dra Gleyne - telefone: 99814275**, ou sua equipe. Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone: 3360-1896. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para o mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO DO PACIENTE:

Eu li e discuti com o investigador responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar, e que eu posso interromper minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito

Eu entendi a informação apresentada neste termo de consentimento. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu receberei uma cópia assinada e datada deste Documento de Consentimento Informado.

_____ NOME DO PACIENTE	_____ ASSINATURA	_____ DATA
_____ NOME DO RESPONSÁVEL (Se menor ou incapacitado)	_____ ASSINATURA	_____ DATA
_____ NOME DO INVESTIGADOR (Pessoa que tomou o TCLE)	_____ ASSINATURA	_____ DATA

ANEXO 1

CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISAS EM SERES HUMANOS



Curitiba, 06 de fevereiro de 2007.

Ilmo (a) Sr. (a)
Denise Johnsson Campos
Nesta

Prezada Pesquisadora:

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado "ALTERAÇÕES NA COMPOSIÇÃO CORPORAL E MASSA ÓSSEA DE PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA ALOGÊNICO", foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 26 de setembro de 2006. O referido projeto atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, e demais, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde.

CAAE: 0126.0.208.000-06
Registro CEP/HC: 1286.134/2006-09

Conforme a Resolução 196/96, solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

Data para entrega do primeiro relatório: 06 de agosto de 2007.

Atenciosamente,

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Renato Tambara Filho".

Renato Tambara Filho
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
em Seres Humanos do Hospital de Clínicas/UFPR